Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H.A. Hirsch

PROLACTIN-PLASMAKONZENTRATIONEN VOR UND WÄHREND DER THERAPIE MIT CYPROTERONACETAT UND ÄTHINYLÖSTRADIOL BEI HIRSUTEN FRAUEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

SILVIA OBERHAUSER geb. Werfl
aus Schwäbisch Hall

1986

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543904_0121

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H.A. Hirsch

PROLACTIN-PLASMAKONZENTRATIONEN VOR UND WÄHREND DER THERAPIE MIT CYPROTERONACETAT UND ÄTHINYLÖSTRADIOL BEI HIRSUTEN FRAUEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

SILVIA OBERHAUSER geb. Werfl
aus Schwäbisch Hall
1986

Dekan: Professor Dr. J. Dichgans

1. Berichterstatter: Professor Dr. A.E. Schindler

2. Berichterstatter: Professor Dr. F.J. Seif

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	1
1.1.	Hirsutismus	1
1.2.	Prolactin	5
1.3.	Cyproteronacetat	7
1.4.	Problemstellung	9
1.5.	Kollektiv	9
1.5.1.	Erhebungsbogen	10
2.	Material und Methode	17
2.1.	Materialien	17
2.1.1.	Gewinnung der Blutproben	17
2.1.2.	Hilfsmittel und Geräte	17
2.1.3.	Reagenzien	17
2.2.	Methode	18
2.2.1.	Prinzip des RIA für Prolactin	18
2.2.2.	Normalwerte	19
2.2.3.	Auswertung	19
3.	Ergebnisse	20
3.1.	Allgemeine Daten	20
3.1.1.	Altersverteilung	21
3.1.2.	Staatsangehörigkeit	21
3.1.3.	Familiäres Auftreten	21
3.1.4.	Hirsutismusbeginn	22
3.2.	Klinisches Bild	23
3.2.1.	Alopezie	23
3.2.2.	Seborrhoe	24
3.2.3.	Hirsutismus	24
3.2.4.	Akne	25
3.2.5.	Konstitution	25
3.2.6.	Menarche	26
3.2.7.	Zyklusdauer	27
3.2.8.	Blutungsdauer	28
3.3.	Hirsutismus und Androgenizität	28

		Seite
3.3.1.	Schweregrad des Hirsutismus	28
3.3.2.	Androgenizität	29
3.4.	Prolactin-Serumkonzentrationen	31
3.4.1.	Originalwerte Prolactin	31
3.4.2.	Mittelwerte von PRL	34
3.4.3.	Klassifizierte PRL-Hormonkonzentrationen vor und während Therapie	34
3.4.4.	Häufigkeit erhöhter Hormonkonzentrationen	39
3.4.5.	Erhöhte Hormonkonzentrationen abhängig vom Schweregrad	40
3.4.6.	Schweregrad des Hirsutismus und PRL-Mittelwerte	42
3.4.7.	Einzelverläufe	44
3.4.8.	Mittelwerte vergleichbarer Therapiegruppen	46
3.5.	Änderung des klinischen Bildes	50
3.5.1.	Änderung des Hirsutismus	50
3.5.2.	Änderung der Akne	51
3.5.3.	Änderung der Alopezie	52
3.5.4.	Änderung der Seborrhoe	52
3.5.5.	Änderung des Gewichts	52
3.5.6.	Änderung der Zyklusdauer	53
3.6.	Prolactin und DHEAS	54
3.6.1.	DHEAS-Mittelwerte und PRL-Mittelwerte	54
3.6.2.	Gekreuzte Häufigkeiten PRL/DHEAS	55
3.6.3.	Mittlere PRL-Konzentrationen bei normalem und erhöhtem DHEAS	56
3.6.4.	Mittlere DHEAS-Konzentrationen bei normalem und erhöhtem PRL	56
4.	Diskussion	57
4.1.	Klinische Daten zum Hirsutismus	57
4.2.	Hirsutismus und PRL	57
4.3.	Cyproteronacetat	59

		Seite
4.4.	Cyproteronacetat und PRL	61
4.5.	PRL und DHEAS	65
5.	Zusammenfassung	70
6.	Literaturverzeichnis	72

ABKÜRZUNGEN

ÄÖ	Äthinylöstradiol
CA	Cyproteronacetat
DHEA	Dehydroepiandosteron
DHEAS	Dehydroepiandosteron-Sulfat
NNR	Nebennierenrinde
PCO	Polycystische Ovarien
PRL	Prolactin
RIA	Radioimmunoassay
SHBG	Sexualhormonbindendes Globulin
vTh	vor Therapie

1. EINLEITUNG

1.1. Hirsutismus:

Unter dem Begriff Hirsutismus versteht man eine dem männlichen Behaarungstyp mehr oder weniger ähnliche Körper- und Gesichtsbehaarung der Frau. Praedilektionsstellen sind hierbei Oberlippe, Kinn, Sternum, Mamillen, Linea alba und Oberschenkelinnenseite. Auch die Arme können betroffen sein. Hirsutismus kann als alleiniges Symptom auftreten, ist jedoch häufig kombiniert mit Akne, Seborrhoe, Alopezie und Zyklusstörungen (21, 69, 100).

Im allgemeinen wird der Hirsutismus von der Hypertrichose abgegrenzt, bei der keine Praedilektionsstellen zu finden sind, sondern bei der eine vermehrte Behaarung einzelner Hautabschnitte oder des ganzen Integuments besteht (60), wobei zwar eine verstärkte, aber rein weibliche Körperbehaarung an den für eine Frau typischen Stellen auftritt (9). Die Hypertrichose gilt als konstitutionelles Merkmal (9). Virilismus hingegen bedeutet das Vorhandensein von Zeichen der Vermännlichung bei der Frau. Sie bestehen aus Hirsutismus, Klitorishypertrophie, Vertiefung der Stimme, Ausfall des Kopfhaares, schließlich Verstärkung der Muskulatur und gegebenenfalls auch des Knochenbaus bei mäßiger Übergewichtigkeit (61).

Eine klare Trennung wird von BARON (1974) zwar postuliert, nach BIERICH (1961) bestehen zwischen Hirsutismus und Virilisierung jedoch nur graduelle Unterschiede.

In seiner Häufigkeit macht der Hirsutismus in der weiblichen Gesamtpopulation ca. 3 % aus (9), wobei aber 20 % aller Frauen der Meinung sind, an irgendeiner Stelle ihres Körpers zu stark behaart zu sein (61).

In jedem Fall muß eine endokrinologische Störung, die in den folgenden Bereichen liegen kann, ausgeschlossen werden:

- Nebenniere: NNR-Adenom und -Karzinom, kongenitales oder erworbenes Adrenogenitales Syndrom.

- Ovarien: Stein-Leventhal-Syndrom, Androgenproduzierende Ovarialtumoren (Arrhenoblastome, Thekome, Hiluszelltumor)

- Hypophyse: Morbus Cushing
  Akromegalie

- Intersexualität: Pseudohermaphroditus masculinus, Gonadendysgenesie mit endogener Manifestation.

Unter anderem muß natürlich auch an androgenisierende Medikamente gedacht werden:

Anabolika, Androgene, Ovulationshemmer, Aldosteronantagonisten, Antiepileptika und Antihypertensiva (Diaxozide) (61, 100).

Zusammengefaßt bezeichnet man diese Formen als symptomatischen Hirsutismus.

Können all diese Formen ausgeschlossen werden, was in ca. 90 % der Fälle gelingt, so bleibt nur noch die Diagnose "idiopathischer Hirsutismus".

Diese Form des Hirsutismus beschreibt Fälle, in denen keine nachweisbaren Veränderungen der Hormonausscheidung, keine Zyklusstörungen und keine Ovarialvergrößerung vorliegen. Mittels verfeinerter Methoden der Hormonbestimmung werden jedoch immer mehr Patientinnen aus dieser Gruppe ausgesondert. Man sieht aber noch gelegentlich Fälle mit stark ausgeprägtem Hirsutismus, bei denen nicht die geringsten Zeichen irgendeiner endokrinen Störung mit vermehrter Androgenbildung vorliegen (9).

Bei einem großen Teil der Patientinnen konnte jedoch eine Erhöhung der totalen Plasmakonzentration eines oder mehrerer Androgene nachgewiesen werden (1, 2, 28, 40, 50, 57, 70, 86, 88, 92). Es wurde darüber hinaus mehrfach versucht, dieses Krankheitsbild als eine übermäßige Reaktion der Erfolgsorgane (Haarfollikel, Talgdrüsen) zu sehen (9, 60). So wie auch rassisch und genetische Faktoren in die Betrachtungen mit einbezogen wurden.

Unumstritten ist die maßgebliche Funktion der Androgene bei der Entstehung der hirsuten Symptomatik. So konnten erhöhte Serumkonzentrationen beispielsweise für Testosteron, Dihydrotestosteron, Androstendion, Dehydroepiandosteron und Dehydroepiandosteronsulfat gemessen werden (1, 2, 26, 40, 50, 57, 70, 86, 88, 92).

Bei Frauen mit normalen Androgenkonzentrationen scheint unter anderem ein erhöhter "Androgenumsatz" von Bedeutung zu sein. Erhöhte Produktionsraten bei gleichzeitig erhöhter metabolischen Clearence, wie sie von einigen Autoren beschrieben werden (40, 50, 57), unterstützen diese Hypothese.

Eine erniedrigte SHBG-Kapazität bei gleichzeitig erhöhtem Anteil des freien und damit biologisch aktivem Testosteron und Dihydrotestosteron (21, 27, 36, 40), scheint ebenso eine Rolle zu spielen, wie eine gesteigerte periphere Konversion der schwachen Androgene Androstendion und Dehydroepiandosteron in die potenten Androgene Testosteron und Dihydrotestosteron (40, 43, 70). So ist beispielsweise die Haut in der Lage, diese Umwandlung zu übernehmen (71).

Außer diesen beschriebenen Abweichungen im Androgenstoffwechsel hirsuter Frauen muß aber bei einer Anzahl von Patientinnen zusätzlich an eine genetisch fixierte erhöhte Rezeptorempfindlichkeit der Haarfollikel und Talgdrüsen gegenüber den Androgenen gedacht werden (9, 36, 60).

Mittels verschiedener Methoden wurde versucht, die Quelle der oben beschriebenen vermehrten Androgenproduktion zu lokalisieren.

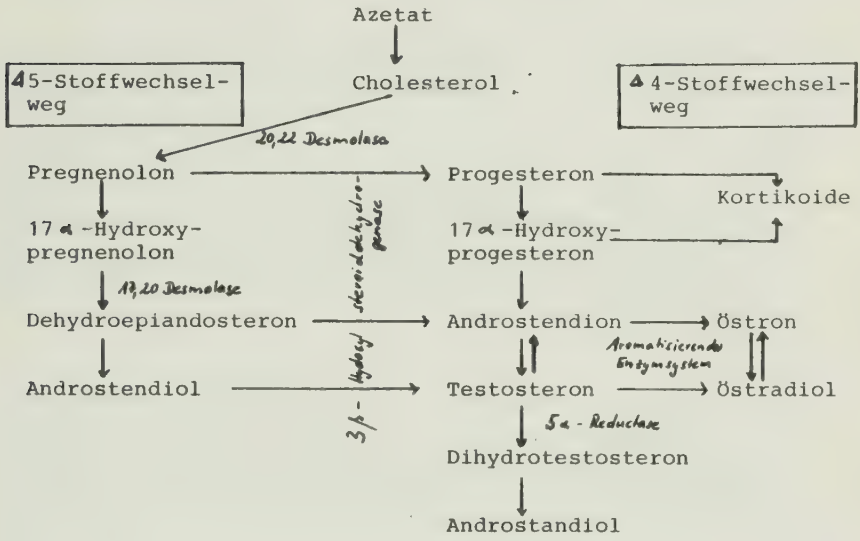
KIRSCHNER et al. (1976) konnten durch selektive Katheterisierung der adrenalen und ovariellen Venen bei 42 von 44 Frauen mit der Diagnose idiopathischer Hirsutismus die Ovarien als Hauptquelle der Androgenüberproduktion ausmachen. Damit steht er allerdings im Widerspruch zu zahlreichen anderen Autoren, die vor allem die Nebennieren oder Nebennieren und Ovar gemeinsam, so wie den extraglandulären Steroidstoffwechsel als die Quelle der vermehrten Androgenproduktion betrachten (1, 2, 36, 40, 59, 70, 88, 101):

- Nebennierenrinde: Hauptandrogen ist das DHEA mit seinem Sulfatester. In geringen Mengen erfolgt außerdem die Sekretion von Androstendion (70, 101).
  Die Regulation unterliegt zusammen mit der Cortisolsekretion dem adrenocorticotropen Hormon (97).

- Ovar: Wichtiges Hormon mit androgener Potenz ist hier das Androstendion, das je nach Zyklusabschnitt zwischen 45 - 70 % der Androgensekretionsrate im Ovar ausmacht (91). Da die Androgensekretion im Ovar physiologisch ist, braucht sie sich nur quantitativ, nicht aber qualitativ zu ändern, damit so viel Androgene entstehen, um zu den obengenannten Symptomen zu führen.

- Extraglandulärer Stoffwechsel: Im weiblichen Organismus werden 60 % des Plasmatestosterons durch extraglanduläre Konversion gebildet. Die restlichen 40 % setzen sich aus direkter Sekretion von Testosteron aus Ovar und NNR zusammen (67, 87).

Schaubild: Stoffwechselwege der Androgene (nach Schindler) (91)



1.2. Prolactin

Das vom Hypophysenvorderlappen sezernierte Prolactin ist ein einfaches Protein mit einem Molekulargewicht von 24200. Es übt einen stimulierenden Effekt auf die Progesteronsynthese aus und ist damit luteotrop (48). Außerdem regt es die Proliferation des Drüsengewebes der durch Östrogene vorbereiteten Milchdrüse an und unterhält die Milchsekretion, ist damit also lactotrop.

Die Sekretion des Prolactins wird von seiten des Hypothalamus über den Prolaction-inhibiting-factor (PIF) gesteuert, der von dopaminergen Neuronen kontrolliert wird, oder gar mit Dopamin identisch ist (67). Möglicherweise spielt auch noch ein Prolactin-releasing-factor (PRF), der durch Serotonin reguliert wird, eine Rolle (53).

Zahlreiche Medikamente nehmen Einfluß auf den Prolactin-Serum-Spiegel. Im Sinne einer Steigerung sind es die folgenden:

Tranquilizer, Phenothiazine, Trizyklische Antidepressiva, Meprobamat, Haloperidol, Östrogene, α-Methyl-Dopa, Reserpin, Amphetamine und Isoniazid.

Zur Senkung des PRL-Spiegels wird Bromocriptin therapeutisch eingesetzt.

Es ist bekannt, daß ca. 40 % aller Frauen mit einer Amenorrhoe eine erhöhte PRL-Konzentration im Serum aufweisen (90). Hier müssen auch Patientinnen mit einer post-pill Amenorrhoe und post-partum Amenorrhoe, mit oder ohne Galaktorrhoe, ebenso wie auch Patientinnen mit einem Hypophsenadenom, eingeordnet werden.

In den letzten Jahren sind in zunehmender Zahl Autoren zu der Annahme gekommen, daß Prolactin als zusätzlicher Faktor an der Regulation der NNR, und damit auch der dort sezernierten Androgene, beteiligt ist (11, 18, 19, 22, 26, 38, 82, 101, 106).

So fanden beispielsweise SEPPÄLA und HIRVONEN (1975) bei 5 von 6 Frauen mit Hirsutismus und Amenorrhoe auch einen erhöhten PRL-Spiegel.

Insgesamt haben wohl 19 - 24 % aller Patientinnen mit polycystischen Ovarien und Hirsutismus eine Hyperprolacinämie (4, 7, 17, 23, 34, 74).

Über den Mechanismus, der hier zugrunde liegen könnte, besteht Unklarheit. Es existieren jedoch einige Hypothesen:

- PRL übt einen Einfluß auf die 3-ol-dehydrogenase aus, und verschiebt so das Gleichgewicht zwischen Δ -4-Stoffwechselweg und Δ -5-Stoffwechselweg zugunsten von letzterem (17, 38, 54, 106).

- Es besteht ein Synergismus zwischen PRL und LH, oder eine direkte Wirkung von Prolactin auf die Leydig-Zellen, und damit eine Stimulation der Testosteronsynthese (64, 89).

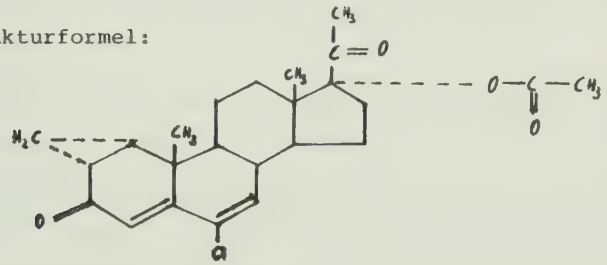
- PRL wirkt direkt trophisch auf die NNR (11, 18, 38, 103, 107).

Zahlreiche Autoren berichten in ihren Veröffentlichungen von der Beobachtung, daß Frauen, bei denen eine Hyperprolactinämie besteht, auch überdurchschnittlich häufig erhöhte Werte von DHEA bzw. DHEAS haben (11, 18, 19, 38, 41, 54, 64, 65, 75, 79, 100, 84, 95, 102, 103, 107, 111). Einzelne andere Autoren konnten diesen Zusammenhang nicht nachvollziehen (12, 22, 26, 42, 72, 76, 78, 109), so daß dieses Gebiet noch weiterer, möglicherweise auch ursächlicher Klärung bedarf.

1.3. Cyproteronacetat

Cyproteronacetat, im Handel als "Androcur" erhältlich, ist das wohl am häufigsten verwandte und am besten untersuchte Antiandrogen (16, 20, 31, 44, 63, 77, 92, 93, 99, 113, 114, 115).

Strukturformel:



Die Haupteigenschaften des CA sind:

1.) Antiandrogene Wirkung: Kompetitive Verdrängung der Androgene vom Rezeptor im Erfolgsorgan (92), z. B. an den akzessorischen Geschlechtsdrüsen, Knochen, Haut und Hautanhangsgebilde.

2.) Gestagene Wirkung: Cyproteronacetat ist oral bzw. subcutan 1500 - 2000 mal stärker als Progesteron.

3.) Antigonadotrope Wirkung: CA beeinflußt nicht wie Cyproteron die hypothalamischen, androgensensiblen Rezeptorareale, und simuliert damit nicht ein Androgendefizit, die zur Freisetzung von Gonadotropinen führt. Somit ist CA auch bei Hypersexualität und bei pubertas praecox einsetzbar (92).

4.) Antikortikotrope Wirkung: CA supprimiert die Sekretion von ACTH und damit die NNR (37, 92).

Als Therapieschema des Hirsutismus entwickelten HAMMERSTEIN und CUPCEANCU (1969) die umgekehrte 2-Phasen-Therapie:

5. - 14. Tag 100 mg CA + 0,05 mg Äthinylöstadiol (ÄÖ)
15. - 25. Tag nur 0,05 mg ÄÖ.

Von SCHINDLER (1977) wurde dieses Schema folgendermaßen modifiziert:

5. - 14. Tag 100 mg CA + 0,04 mg ÄÖ
15. - 24. Tag nur 0,04 mg ÄÖ

In dieser Weise wird es auch an der Universitätsfrauenklinik in Tübingen angewendet.

Veröffentlichungen über den Einfluß von Cyproteronacetat auf den PRL-Spiegel zeigen in der Mehrzahl der Fälle, daß die PRL-Serumkonzentrationen unter CA ansteigen (10, 13, 32, 47, 51, 52), wenn auch in einigen Fällen durchaus im Rahmen des Normalbereichs (13, 51).

Hierzu vergleichbar ist der PRL-Anstieg unter oralen Contraceptiva (3, 25, 29, 35), der aber sehr unterschiedlich bewertet wird, und von einigen Autoren, besonders in neueren Studien vollkommen in Frage gestellt wird (24, 81, 104). Allerdings messen viele Untersucher dem Progestagen bzw. dem Gestagen keine Bedeutung bei der Steigerung des PRL-Spiegels bei, sondern betrachten alleine das mitverwendete Äthinylöstradiol als ursächlich für die steigenden PRL-Konzentrationen (13, 29, 48, 55, 62, 66, 73, 105, 110).

1.4. Problemstellung

1. Besteht ein Zusammenhang zwischen klinisch sichtbarem Hirsutismus und PRL-Serum-Konzentrationen?

2. Besteht ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Prolactinspiegels und dem sezernierten DHEAS?

3. Inwiefern wird der PRL-Plasmaspiegel durch Cyproteronacetatgabe (in umgekehrter 2-Phasentherapie nach HAMMERSTEIN et. al., modifiziert nach SCHINDLER) verändert, eventuell auch im Zusammenhang mit einer Änderung des DHEAS-Spiegels?

1.5. Kollektiv

Zu diesem Zweck wurdenbei einem Kollektiv von 83 klinisch hirsuten Frauen, anhand eines Fragebogens, Ausprägung und Lokalisation von Hirsutismus, Akne, Seborrhoe, Alopezie sowie Zyklusstörungen und genetische Komponenten erhoben (siehe S. 10 - 16).

Zusätzlich wurden vor und während der Therapie mit CA und ÄÖ Messungen von Prolactin, Testosteron und DHEAS durchgeführt. Über die Ergebnisse der Testosteron- und DHEAS-Messungen wurde von meiner Kommilitonin ANASTASSAKI (5) gearbeitet. Die in dieser Arbeit zitierten DHEAS-Werte stammen von dort.

S.1/Karten-Nr. 1 Mary Anastassaki
Silvia Oberhauser

ERHEBUNGSHEFT zur Job-Nr.
wenn keine Angaben, dann Kästchen leer
beim eintragen kürzerer Zahlen links mit Nullen auffüllen

A IDENTIFIKATION einer Lochkarte
A1 LFD. NR. EINES PATIENTEN 1-3 [ ][ ][ ]
A2 KARTEN-NR. 4 [1]

B ANGABEN ZUR PERSON
B1 GEB.DATUM 5-10 [ ][ ][ ][ ][ ][ ]
B2 DATUM DER ERSTUNTERSUCHUNG(EU) 11-16 [ ][ ][ ][ ][ ][ ]
B3 ALTER ZUR ZEIT DER EU 17-18 [ ][ ]
B4 ETHNISCHE HERKUNFT
- deutsch,österr.,schweiz.,skandin.,dän., benelux.,franz.,brit. =1
- tschech.,poln.,ungar.,rumän. =2
- portug.,span.,italien.,jugosl.,griech.,türk., andere Mittelmeerländer =3
- sonstige =4 welche?_____ 19 [ ]

C BEFUND
C1 In welchen Alter traten erstmals Hirsutismuszeichen auf? 20-21 [ ][ ]
C2 Familiäres Auftreten:nein=0 (weiter D)
ja =1 22 [ ]
C2.1 Auftreten bei der Mutter:nein=0 ; ja=1 23 [ ]
C2.2 Auftreten bei der Großmutter:nein=0;ja=1 24 [ ]
C2.3 Auftreten bei der Schwester: nein=0;ja=1 25 [ ]
C2.4 Auftreten bei sonst. Verwandten:nein=0
ja=1
wenn ja welche_____ 26 [ ]

D BEFUND/HAAR
D1 ALOPECIE:Haarausfall:nein=0(weiter bei D2)
falls vorhanden:leicht=1,mittel=2,stark=3 27 [ ]
D1.2 Diffuser Haarausfall :nein=0
wenn vorhanden:leicht=1,mittel=2,schwer=3 28 [ ]
D1.3 Geheimratsecken:nein=0,ja=1 29 [ ]
D1.4 Tonsurenglatzenbildg.:nein=0
ja=1 30 [ ]

D2 SEBORRHOE: Fetten der Haare nach der Wäsche
Anzahl der Tage eintragen (1-8)
mehr als 8 Tage =9 31 ☐

D3 GESICHTSBEHAARUNG: keine 0
leicht =1
mittel= 2
stark =3 32 ☐

D3.1 Gesichtsbehaarung an Oberlippe:wie unter D3 33 ☐

D3.2 Gesichtsbehaarung an Kinn:wie unter D3 34 ☐

D4 THORAXBEHAARUNG:Thorax behaart:nein=0 (weiter D5)
leicht=1
mittel=2
stark=3 35 ☐

D4.1 Behaarung des Sternums:wie unter D4 36 ☐

D4.2 Behaarung von Brust und Mamillen:wie D4 37 ☐

D4.3 Behaarung des Rückens:wie unter D4 38 ☐

D5 SCHAMBEHAARUNG:normal=0
Schambehaarung verstärkt:leicht=1
mittel=2
stark=3 39 ☐

D6 BEINBEHAARUNG: Beine überdurchschn. behaart:
nein=0 (weiter D7)
leicht=1
mittel=2
stark=3 40 ☐

D6.1 Behaarung der Oberschenkel:wie unter D6 41 ☐

D6.2 Behaarung der Unterschenkel:wie unter D6 42 ☐

D7. ARME überdurchschn. behaart: nein=0
leicht=1
mittel=2
stark=3 43 ☐

E <u>BEFUND/HAUT</u>

E1 AKNE: Akne nicht vorhanden=0
leicht=1
mittel=2
stark=3 44 ☐

E.1 Akne im Gesicht:wie E1 45 ☐
E2 Akne auf Brust u. Sternum:wie E1 46 ☐
E3 Akne am Rücken:wie E1 47 ☐

F HABITUS
F1 GRÖSSE in cm 48-50 ☐☐☐
F2 GEWICHT in kg 51-53 ☐☐☐
F3 GRÖSSE-GEWICHTSRELATION
Idealgew. .....kg
+/- Abweichung .....kg
Untergew.10% u. mehr =1;6-9% =2;1-5% =3
Normalgew. =4
Übergew. 1-10% =5; 11-20% =6; 21-30% =7
31-40% =8; über 40% =9 54 ☐

G GESCHLECHTSMERKMALE
G1 MAMMAE: normal=1
schwach entwickelt= 2
stark entwickelt =3 55 ☐
G2 CLITORIS: normal=0
hypertrophiert=1
phallusartig mit Längenangabe bis 0.5cm=2
bis 0.75 cm=3; bis 1.0 cm=4;
bis 1.25=5; bis 1.5=6;mehr als 1.5=7 56 ☐

H ZYKLUS(in zeitl. Bezug zum Auftreten des Hirsutismus)
H1 MENARCHE: noch nicht stattgefunden(00)
Altersangabe in Jahren(..)
prim. Amenorrhoe(99) 57-58 ☐☐
H2 MENOPAUSE: noch nicht stattgefunden(00)
Altersangabe in Jahren(..)
prim. Amenorrhoe(99) 59-60 ☐☐
H3ZYKLUSDAUER: Polymenorrhoe (10-23 Tage),
norm. Dauer (24-34 Tage),
Oligomenorrhoe (35-90 Tage),
prim. Amenorrhoe(99) 61-62 ☐☐

H4 DURCHSCHNITTLICHE BLUTUNGSDAUER (Anzahl Tage)
(1-8) Tage, 9 Tage u. mehr (9),
keine Blutung (0) 63 ☐

H5 DURCHSCHN. BLUTUNGSSTÄRKE: keine Blutung(0)
Hypomenorrhoe(1),normal(2),
Hypermenorrhoe(3),wechselnd(4) 64 ☐

H6 BLUTUNGEN AUSSERHALB DER REGEL:
keine(0),Durchbruchsblutungen(1),
Metrorrhagien(2) 65 ☐

H7 LETZTE REGEL VOR DER EU:Patientin im Senium(00),
Angaben in Monaten (1-96),
länger als 96 Mon.(97),prim.Amenorrhoe(99) ☐☐

H8 BASALTEMPERATUR: biphasisch(1),wechselnd(2), 66-67
monophasisch(3) 68-69 ☐☐

K FERTILITÄT

K1 GESAMTZAHL DER SCHWANGERSCHAFTEN:keine=0(weiterL)
Anzahl (1-9) 70 ☐

K1.2 Anzahl der Lebendgeburten(1-9) 71 ☐

K1.2 Anzahl der Totgeburten(ab 29 SSW) 72 ☐

K1.3 Anzahl der Aborte (bis 28 SSW einschl.) 73 ☐

K2 ZUM ZEITPUNKT DER EU SCHWANGER: nein=0
ja=1 74 ☐

K2.1 Zeitpunkt der letzten Schwangerschaft:
Anzahl in Monaten;noch nie schwanger=00 75-76 ☐☐

L DIAGNOSE

L1 HIRSUTISMUSFORM: Idiopath.konstitutionell=1
Iatrogen=2;adrenal=3;
polycyst. Ovarsyndrom,Stein-
Leventhal=4;Ovarialtumor mit
androgener Aktivität=5;Hypophysen-
tumor=6;chrom. Aberration XX=7 77 ☐

L2 Diagnose gesichert=1;Verdachtsdiagnose=2 78 ☐

S.5/Karten-Nr. 2

Patient Nr. cc1-3(dupl)

Karten-Nr. 2 cc4=2 [2]

M LABOR

M1 DHEA vor Therapie in ng/ml 5-7

M2 DHEAS vor Therapie in µg/ml 8-10

M3 TESTOSTERON vor Therapie in ng/ml 11-13

M4 PROLAKTIN vor Therapie in ng/ml 14-16

N THERAPIE

N1 CYPROTERONACETAT + Äthinylöstradiol

Umgekehrte Zweiphasentherapie mit 100 mg CA=1

Kontinuierliche Gabe von CA (in mg): 25mg=2

50mg=3

100mg=4

Diane Schering ≙ 2mg CA =5 17

N2 THERAPIEDAUER: in Monaten eintragen 18-19

P LABOR WÄHREND THERAPIE

P1.1	DHEA in ng/ml:	20-22	nach Monaten:		23-24
P1.2		25-27			28-29
P1.3		30-32			33-34
P1.4		35-37			38-39
P1.5		40-42			43-44
P2.1	DHEAS in µg/ml:	45-47			48-49
P2.2		50-52			53-54
P2.3		55-57			58-59
P2.4		60-62			63-64
P2.5		65-67			68-69

S.5/Karten-Nr. 3

Patient Nr. cc1-3(dupl)

Karten-Nr. 3 cc4 =3 [3]

P3.1	TESTOSTERON in ng/ml	5-7	nach Monaten:		8-9
P3.2		10-1			13-14
P3.3		15-17			18-19
P3.4		20-22			23-24
P3.5		25-27			28-29

S.6/Karten-Nr.3

P4.1	PROLAKTIN in ng/ml:		30-32	nach Monaten	33-
P4.2			35-37		38-
P4.3			40-42		43-
P4.4			45-47		48-
P4.5			50-52		53-

Q BEFUND

Q1 GEWICHT : 1=Abnahme mehr als 5kg 6=Zunahme bis 1kg
2= " 4-5kg 7= " 2-3kg
3= " 2-3kg 8= " 4-5kg
4= " bis 1kg 9= " über 5kg
5= keine Änderung

Q1.1	Gewichtsänderung:		55	nach Monaten:	56-
Q1.2			58		59-
Q1.3			61		62-
Q1.4			64		65-
Q1.5			67		68-

S.6/Karten-Nr.4

Patient-Nr. cc1-3(dupl)

Karten-Nr. 4 cc4=4 [4]

Q2 HIRSUTISMUS: 1=voller Erfolg 3=keine Besserung
2=Teilerfolg 4=Verschlechterung

Q2.1	Hirsutismus:		5	nach Monaten:	6-7
Q2.2			8		9-10
Q2.3			11		12-13
Q2.4			14		15-16
Q2.5			17		18-19

Q3 AKNE: 0=vor Therapie keine feststellbar
1=voller Erfolg
2=Teilerfolg
3=keine Besserung
4=Verschlechterung

Q3.1	Akne:		20	nach Monaten:	21-22
Q3.2			23		24-25
Q3.3			26		27-28
Q3.4			29		30-31
Q3.5			32		33-34

S.7/Karten-Nr.4

Q4 SEBORRHOE: O=vor Therapie keine feststellbar
1=voller Erfolg
2=Teilerfolg
3=keine Besserung
4=Verschlechterung

Q4.1	Seborrhoe:		35	nach Monaten:	36-37
Q4.2			38		39-40
Q4.3			41		42-43
Q4.4			44		45-46
Q4.5			47		48-49

Q5 ALOPECIE: O=vor Therapie keine feststellbar
1=voller Erfolg
2=Teilerfolg
3=keine Besserung
Q5.1 4=Verschlechterung

Q5.1	Alopecie:		50	nach Monaten:	51-52
Q5.2			53		54-55
Q5.3			56		57-58
Q5.4			59		60-61
Q5.5			62		63-64

Q6 ZYKLUS: O=vor Therapie normal
1=Zyklus normalisierte sich auf 24-34 Tage
2=Zyklus wurde regelmäßiger
3=keine Besserung
4=Zyklus wwurde unregelmäßiger [ ] 65

Q7 BLUTUNGSDAUER: O=keine Blutung
1-8:Angabe in Tagen
9=mehr als 8 Tage [ ] 66

Q8 BLUTUNGSSTÄRKE: O=keine Blutung
1=Hypomenorrhoe
2=normal
3=Hypermenorrhoe [ ] 67

Q9 BASALTEMPERATUT: 1=biphasisch
2=wechselnd
3=monophasisch [ ] 68

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Materialien

2.1.1. Gewinnung der Blutproben

In der endokrinologischen Sprechstunde der Universitätsfrauenklinik Tübingen wurden von insgesamt 83 Patientinnen 232 Blutproben vor und während der Therapie mit Cyproteronacetat und Äthinylöstradiol (Androcur/Progynon C) gewonnen.

Ca. 100 ml venöses Blut wurden in heparinisierten Reagenzgläschen (Trockenheparin Vetren) aufgefangen und bei 4000 U/min 5 Min. zentrifugiert. Das gewonnene Plasma wurde abpippetiert und bei -20 Grad Celsius bis zur Verarbeitung gelagert.

2.1.2. Hilfsmittel und Geräte

Kryozentrifuge: Cyrofug 6-6, Haeraeus Christ GmbH, Typ Nr. 5012,
Vortex Nr. 34524, Cenco Instrumenten MIJ.N.V., Breda, Niederlande,
Magnetic stirrer Nr. 34521, Cenco Instrumenten MIJ.N.V., Breda, Niederlande,
Zentrifuge für Eppendorfhütchen, Eppendorf Gerätebau,
Verschiedene Eppendorfpipetten und Pipettenspitzen, Eppendorf Gerätebau Hamburg,
Reagenz und Zentrifugenröhrchen, Sarstedt, Nürnbrecht,
Einmalteströhrchen Merz und Dade; Reagenzglasständer, Gamma-Counter: LKB-Wallac 1270 Rackgamma II, Teleprinter KSR 430.

2.1.3. Reagentien

GammaDab[^{125}I]Prolactin RIA-kits CA-587-125 Assay kit
Travenol Laboratories Cambridge, Massachusetts

- [^{125}I]Prolactin Tracer
- Kaninchen Anti-Prolactin-Serum
- Präzipitierendes Antiserum
- Prolactin Kontrollserum
- Prolactin Leerprobe
- Prolactin Standard 1 ng ≙ 32,5 mIU/ml gegen WHO Ist IRP 75/504 standard

Die Durchführung der Prolactinbestimmungen erfolgte routinemäßig im RIA-Labor der Klinik.

Bis 31.3.83 wurden anstelle von GammaDad-RIA kits (Travenol) Serono Tracer plus kit VLS No 1 (NIH) verwendet.

Da es oberhalb von 10 ng/ml zwischen den durch Serono kits und Travenol bekannten Werten kits Differenzen gab, wurden alle Proben ab einschließlich 10 ng/ml mit Travenol kits nachgemessen. Diese neuen Werte wurden dann verwendet.

2.2. Methode

2.2.1. Prinzip des RIA für Prolactin

Die radioimmunologische Bestimmung einer Substanz beruht auf dem Prinzip der kompetitiven Bindung eines radioaktiv markierten Hormons (Tracer) in bekannter Menge und des gesuchten entsprechenden Hormons im Plasma an einem spezifischen Antiserum. Das Antikörper liegt im "Unterschuß" vor und ist folglich gänzlich mit Hormon abgesättigt. Ist der Spiegel des gesuchten Antigens hoch, wird sich wenig Tracer an den Antikörper anlagern. Die Summe des an Antikörper gebundenen markierten Hormons ist umgekehrt proportional zum nicht radioaktiv markierten Hormon. Antikörper-Antigenkomplex und freies Hormon werden voneinander getrennt, indem ein zweiter Antikörper zugesetzt wird, der mit dem ungebundenen (freien) Hormon Immunpräzipitate bildet (49, 98).

Anschließend wird zentrifugiert und der Überstand abgegossen. Das antikörpergebundene, radioaktiv markierte Hormon wird im Gamma-Counter gemessen. Im Anschluß daran kann die Konzentration des nichtmarkierten, zu bestimmenden Hormons ermittelt werden, wenn man mit der gleichzeitig bestimmten Standardkurve extrapoliert.

2.2.2. Normalwerte

Als Normwalwerte wurden die im RIA-Labor angegebenen und in der Universitäts-Frauenklinik verwendeten Werte herangezogen.

Prolactin: 5 - 15 ng/ml; Borderline-Bereich: 15-20 ug/ml
DHEAS: bis 2,5 µg/ml

2.2.3. Auswertung

Die im Erhebungsbogen erfaßten klinischen Daten der Patientinnen, sowie die gemessenen Hormonkonzentrationen, wurden auf Discetten übertragen.

Die Auswertung erfolgte dann mit dem GPUP/SCAP-Programmpaket durch den Computer der Datenverarbeitung Tübingen.

3. ERGEBNISSE

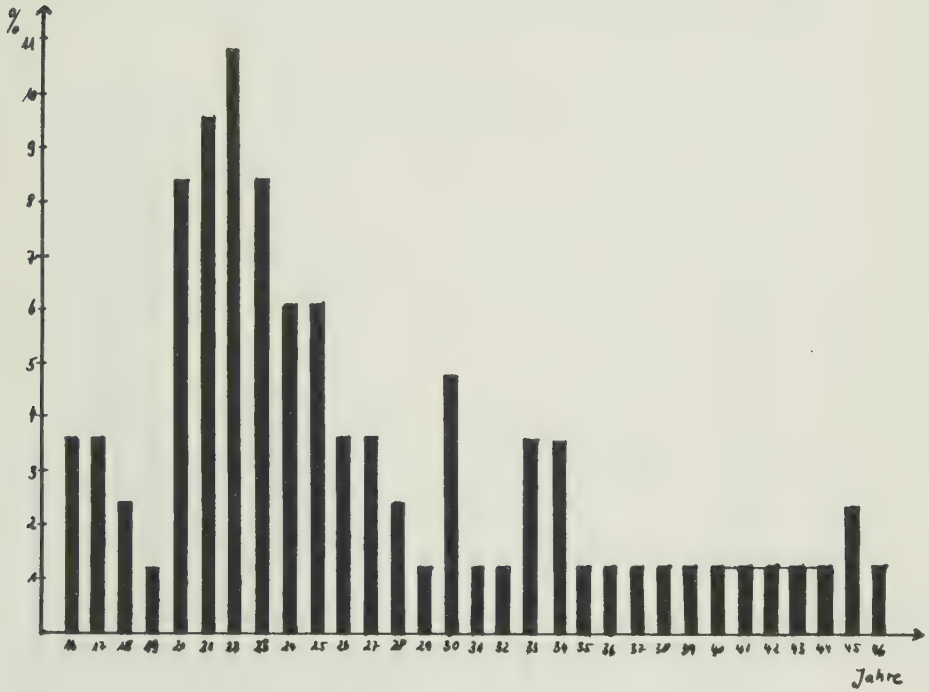
3.1. Allgemeine Daten

3.1.1. Altersverteilung

Von 83 erfaßten Patientinnen befanden sich in folgendem Alter:

Alter	16 Jahre: Häufigkeit	3 Patientinnen	(3,61 %)
	17	3	(3,61 %)
	18	2	(2,41 %)
	19	1	(1,20 %)
	20	7	(8,43 %)
	21	8	(9,64 %)
	22	9	(10,84 %)
	23	7	(8,34 %)
	24	5	(6,02 %)
	25	5	(6,02 %)
	26	3	(3,61 %)
	27	3	(3,61 %)
	28	2	(2,41 %)
	29	1	(1,20 %)
	30	4	(4,82 %)
	31	1	(1,20 %)
	32	1	(1,20 %)
	33	3	(3,61 %)
	34	3	(3,61 %)
	35	1	(1,20 %)
	36	1	(1,20 %)
	37	1	(1,20 %)
	38	1	(1,20 %)
	39	1	(1,20 %)
	41	1	(1,20 %)
	42	1	(1,20 %)
	43	1	(1,20 %)
	44	1	(1,20 %)
	45	2	(2,41 %)
	46	1	(1,20 %)

Diagramm 1: Darstellung des Erstuntersuchungsalters



3.1.2. Staatsangehörigkeit

Von 82 erfaßten Patientinnen waren 69 (84,15 %) aus dem deutschsprachigen und nördlichen Teil Europas.
13 Patientinnen kamen aus Mittelmeerländern (15,8 %).

3.1.3. Familiäres Auftreten

Von 74 erfaßten Patientinnen trat bei

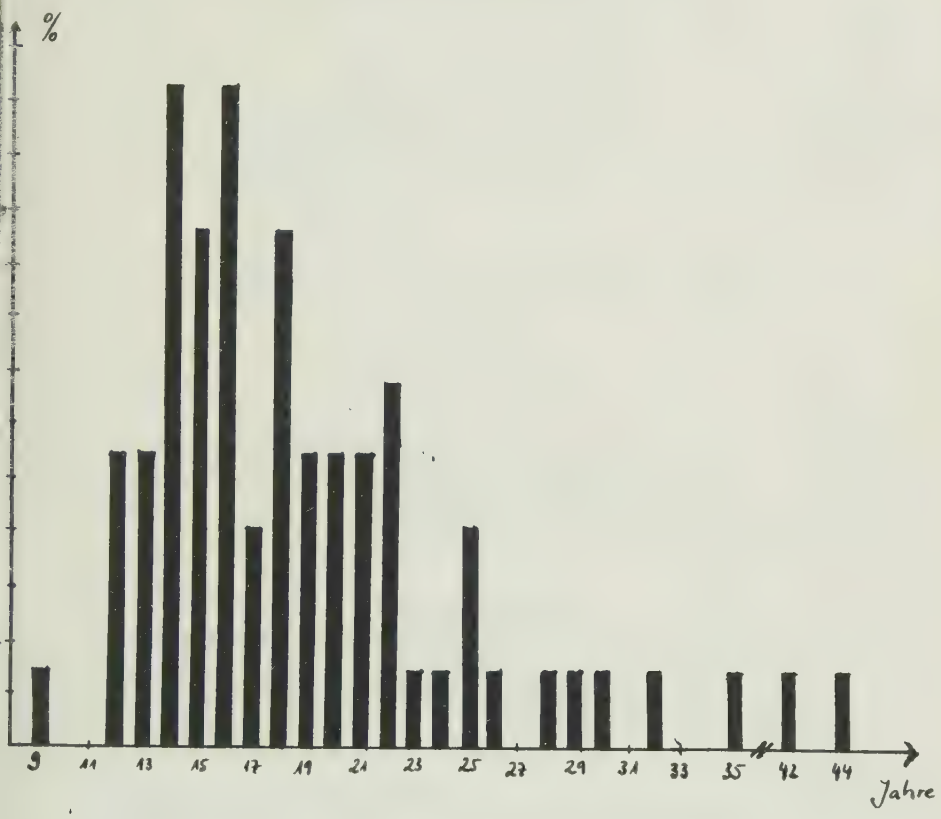
38 Patientinnen der Hirsutismus nicht familär auf (51,3 %)
36 Patientinnen gaben Hirsutismus bei Mutter, Schwester und/oder Großmutter an (48,65 %).

3.1.4. Hirsutismusbeginn

Von 73 erfaßten Patientinnen traten die ersten Hirsutismuszeichen in folgendem Alter auf:

Mit	9	Jahren bei 1 Patientin(nen)	(1,37 %)
	12	4	(5,48 %)
	13	3	(4,11 %)
	14	9	(12,32 %)
	15	7	(9,59 %)
	16	9	(12,32 %)
	17	3	(4,11 %)
	18	7	(9,59 %)
	19	4	(5,48 %)
	20	4	(5,48 %)
	21	4	(5,48 %)
	22	5	(6,85 %)
	23	1	(1,37 %)
	24	1	(1,37 %)
	25	3	(4,11 %)
	26	1	(1,37 %)
	28	1	(1,37 %)
	29	1	(1,37 %)
	30	1	(1,37 %)
	32	1	(1,37 %)
	35	1	(1,37 %)
	42	1	(1,37 %)
	44	1	(1,37 %)

Diagramm 2: Darstellung des Hirsutismusbeginns
Altersbereich von 9 bis 44 Jahren



3.2. Klinisches Bild: Androgenizitätsgrad

3.2.1. Alopezie

Von 80 erfaßten Patientinnen hatten:

42 Patientinnen keinen oder normalen Haarausfall (52,5 %)
21 Patientinnen eine leichtgradige Alopezie (26,2 %)
11 Patientinnen eine mittelgradige Alopezie (13,7 %)
6 Patientinnen eine schwere Alopezie mit Glatzenbildung (7,5 %)

3.2.2. Seborrhoe

Von 77 erfaßten Patientinnen fetteten die Haare nach dem Waschen

nach 1	Tag(en) erneut bei	4	Patientinnen (5,19 %)
2		17	(22,07 %)
3		31	(48,05 %)
4		11	(14,28 %)
5		2	(2,59 %)
6		7	(9,09 %)
7		5	(6,49 %)

3.2.3. Hirsutismus

3.2.3.1. Gesichtsbehaarung (Oberlippe, Wangen, Hals, Kinn):

Von 83 erfaßten Patientinnen hatten:

12	keine übermäßige Gesichtsbehaarung	(14,45 %)
20	eine leichtgradig verstärkte Gesichtsbehaarung	(24,09 %)
42	eine mittelgradig verstärkte Gesichtsbehaarung	(50,60 %)
9	eine schwergradig verstärkte Gesichtsbehaarung	(10,84 %)

3.2.3.2. Thoraxbehaarung (Mamillen, Brust, Sternum, Rücken)

Von 83 erfaßten Patientinnen hatten:

35	keine Behaarung des Thorax	(42,16 %)
31	einen leichtgradig behaarten Thorax	(37,34 %)
14	einen mittelgradig behaarten Thorax	(16,87 %)
3	einen schwergradig behaarten Thorax	(3,61 %)

3.2.3.3. Schambehaarung

Von 83 erfaßten Patientinnen hatten:

29	eine normal weibliche Schambehaarung	(34,93 %)
26	eine leichte Behaarung der linea alba	(31,32 %)
21	eine starke Behaarung der linea alba	(25,30 %)
7	Behaarung von linea alba und regio umbilicalis	(8,43 %)

3.2.3.4. Beinbehaarung (Ober- und Unterschenkel):

Von 83 erfaßten Patientinnen hatten:

11	eine normale Beinbehaarung	(13,25 %)
12	eine leicht vermehrte Beinbehaarung	(14,45 %)
45	eine mittelgradig vermehrte Beinbehaarung	(54,21 %)
15	eine schwergradig vermehrte Beinbehaarung	(18,07 %)

3.2.4. Akne (Gesicht, Brust, Rücken)

Von 80 erfaßten Patientinnen hatten:

17	keine Akne	(21,25 %)
34	eine leichtgradige Akne	(42,50 %)
24	eine mittelgradige Akne	(30,00 %)
5	eine schwergradige Akne	(6,25 %)

3.2.5. Konstitution

Von 66 erfaßten Patientinnen hatten:

Untergewicht:	10 % und mehr	6 Patientinnen	(9,09 %)
	6 - 9 %	5	(7,58 %)
	1 - 5 %	6	(9,09 %)
Normalgewicht		7	(10,61 %)

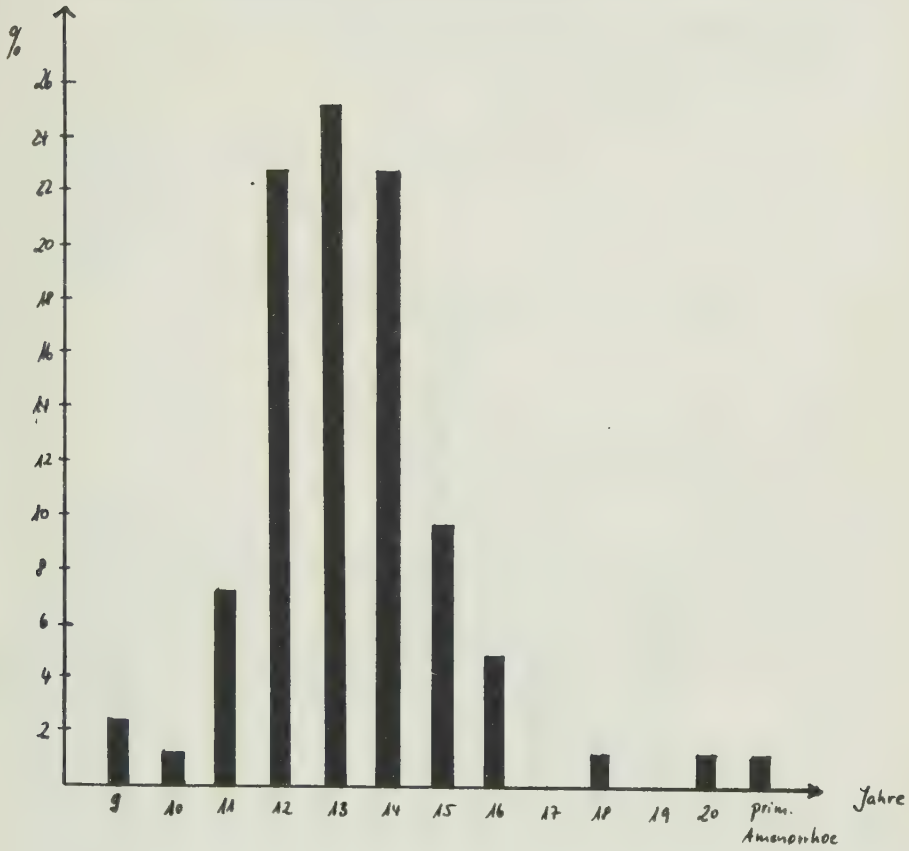
Übergewicht:	1 - 10 %	18	(27,27 %)
	11 - 20 %	12	(18,18 %)
	21 - 30 %	4	(6,06 %)
	31 - 40 %	4	(6,06 %)
	über 40 %	4	(6,06 %)

3.2.6. Menarche

Von 83 erfaßten Patientinnen war die Menarche eingetreten:

Mit 9 Jahren	bei 2 Patientinnen	(2,40 %)
10	1	(1,20 %)
11	6	(7,22 %)
12	19	(22,89 %)
13	21	(25,30 %)
14	19	(22,89 %)
15	8	(9,60 %)
16	4	(4,81 %)
18	1	(1,20 %)
20	1	(1,20 %)
1 Patientin hatte eine primäre Amenorrhoe		(1,20 %)

Diagramm 3: Aufteilung des Menarchealters bei 83 Patientinnen



3.2.7. Zyklusdauer

Von 75 erfaßten Patientinnen hatten:

1	Patientin eine primäre Amenorrhoe	(1,33 %)
8	Patientinnen eine Polymenorrhoe	(10,66 %)
41	Patientinnen eine normale Zyklusdauer	(49,39 %)
25	Patientinnen eine Oligomenorrhoe	(30,12 %)

3.2.8. Blutungsdauer

Von 65 erfaßten Patientinnen betrug die Blutungsdauer:

bei	6	Patientinnen 2 Tage	(9,23 %)
	5	3	(7,69 %)
	17	4	(26,15 %)
	25	5	(38,46 %)
	7	6	(10,76 %)
	4	7	(6,15 %)
	1	Patientin hatte keine Blutung	(1,53 %)

3.3. Hirsutismus und Androgenizität

3.3.1. Schweregrad des Hirsutismus

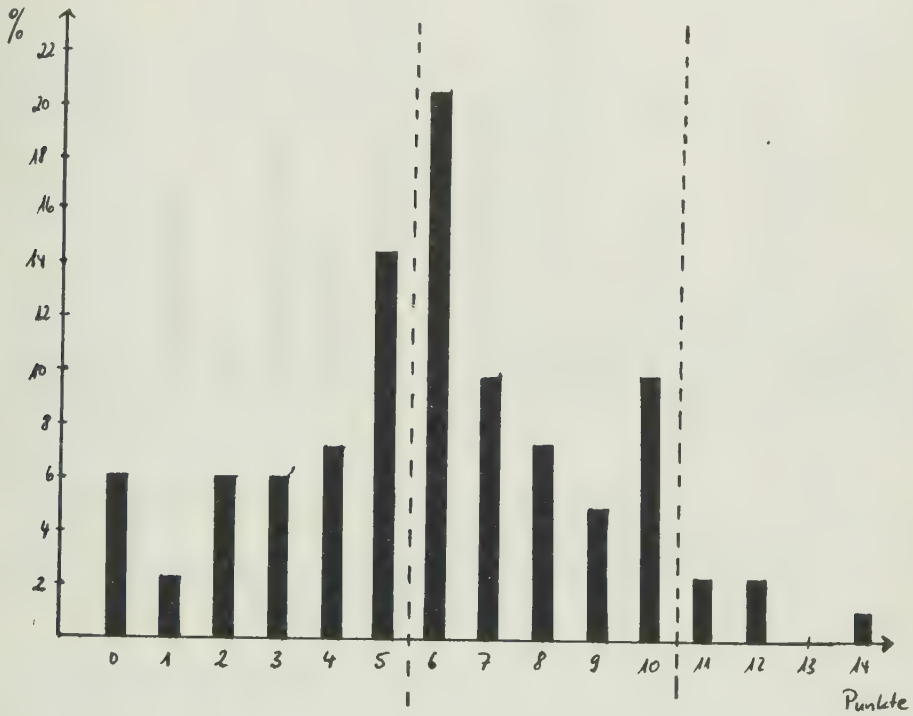
Nach einem Punktesystem wurden die aus dem Erhebungsbogen erhaltenen Punkte für Gesichtsbehaarung, Thoraxbehaarung, Schambehaarung, Beinbehaarung und Armbehaarung vergeben und addiert, sodaß 0 - 5 Punkte = leichter Hirsutismus (Klasse I)
6 -10 Punkte = mittelgradiger """ (Klasse II)
11 -15 Punkte = schwerer Hirsutismus (Klasse III)

Von 83 erfaßten Patientinnen hatten:

5	Patientinnen	0 Punkte	(6,02 %)
2		1	(2,40 %)
5		2	(6,02 %)
5		3	(6,02 %)
6		4	(7,22 %)
12		5	(14,45 %)
17		6	(20,48 %)
8		7	(9,63 %)
6		8	(7,22 %)
4		9	(4,81 %)
8		10	(9,63 %)
2		11	(2,40 %)
2		12	(2,40 %)
0		13	(0,00 %)
1		14	(1,20 %)
0		15	(0,00 %)

D. h.: 5 Patientinnen waren nicht vermehrt behaart (6,02 %)
30 zeigten leichten Hirsutismus (36,14 %)
42 zeigten mittelgradigen H.-"- (50,60 %)
5 zeigten schwergradigen H.-"- (6,02 %)

Diagramm 4: Schweregrad des Hirsutismus



3.3.2. Androgenizität

Nach einem Punktesystem wurden Punkte für Hirsutismus (s.o.), Alopezie, Seborrhoe und Akne vergeben und addiert, sodaß

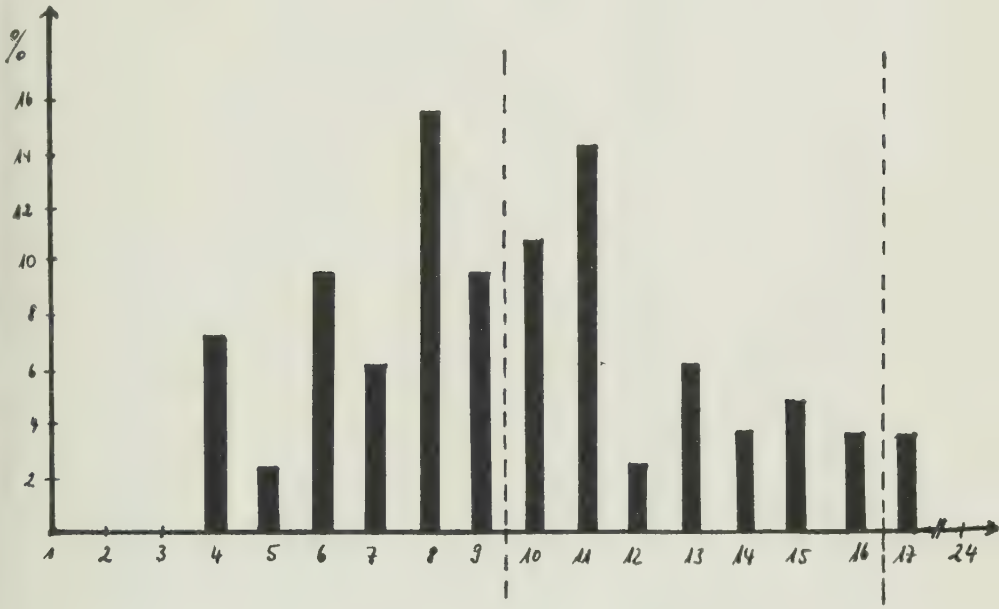
1 - 8 Punkte einer leichten Androgenizität entsprachen (1)
9 - 16 mittleren (2)
17 - 24 schweren (3)

Von 83 erfaßten Patientinnen hatten:

0 Punkte	0 Patientinnen	
1	0	
2	0	
3	0	
4	6	(7,22 %)
5	2	(2,40 %)
6	8	(9,63 %)
7	5	(6,02 %)
8	13	(15,66 %)
9	8	(9,63 %)
10	9	(10,84 %)
11	12	(14,45 %)
12	2	(2,40 %)
13	5	(6,02 %)
14	3	(3,61 %)
15	4	(4,81 %)
16	3	(3,61 %)
17	3	(3,61 %)
18 -24	0	

D. h. bei 34 Patientinnen entsprachen die Punktwerte niedriger Androgenizität (40,96 %)
bei 46 Patientinnen mittlerer Androgenizität (55,42 %)
3 hoher Androgenizität (3,61 %)

Diagramm 5: Androgenizität



3.4. Prolactin-Serumkonzentrationen

3.4.1. Originalwerte vor Therapie und während Therapie mit Cyproteronacetat und Äthinylöstradiol in ng/ml

Klassifiziert nach Therapiedauer:

nach 1 - 3 Monaten = Th 1
nach 4 - 6 = Th 2
nach 7 - 9 = Th 3
nach 10 - 12 = Th 4
über 12 = Th 5

Patienten-Nummer	vor Therapie	Th 1	Th 2	Th 3	Th 4	Th 5
1	4,5	4,3	3,4	-	-	-
4	5,5	6,4	-	-	-	-
7	4,4	-	10,4	-	-	-
8	8,0	-	8,5	-	14,4	-
9	8,6	7,2	-	-	-	-
10	3,0	3,4	-	-	-	-
11	8,2	9,4	-	-	-	-
12	6,1	12,7	-	15,9	-	-
13	8,0	-	-	10,0	11,7	7,0
14	5,0	-	13,0	-	13,0	-
15	4,0	5,8	-	-	8,0	-
16	6,2	13,5	14,2	-	-	-
17	10,0	-	-	-	9,8	-
18	12,1	9,7	11,2	-	-	-
19	48,0	-	81,9	-	47,0	-
20	7,5	4,0	-	-	-	-
21	3,4	3,5	-	-	-	-
22	12,0	-	-	23,0	9,1	-
23	5,0	10,3	11,5	8,9	-	-
24	6,0	8,7	-	7,4	-	-
25	6,0	5,5	-	-	-	-
26	16,0	-	12,0	-	11,2	-
27	4,0	-	7,0	-	-	-
28	4,0	11,1	-	-	-	-
29	5,0	16,4	-	8,0	-	-
31	12,0	15,0	-	19,0	-	15,0
33	6,0	-	10,1	-	-	-
34	10,4	-	14,2	-	-	-
35	7,0	11,2	12,0	-	-	-
37	11,1	-	27,7	16,4	-	-
38	11,0	-	-	16,4	-	17,2
39	8,0	-	15,0	-	6,5	-
40	3,2	-	4,8	-	-	5,4
41	6,0	10,8	-	7,5	-	-
42	5,0	7,0	16,2	6,0	-	-
43	5,0	12,4	10,0	-	-	-
44	3,0	-	6,0	-	5,6	5,0

Patienten-Nummer	vor Therapie	Th 1	Th 2	Th 3	Th 4	Th 5
45	5,0	14,6	11,0	28,3	-	-
46	10,0	-	-	13,4	13,6	-
47	8,3	12,1	-	29,3	-	-
48	9,0	16,0	-	9,4	-	-
49	7,0	-	4,3	-	-	-
50	11,0	-	7,0	15,7	4,0	-
51	7,0	-	11,0	-	8,0	-
52	7,7	-	22,1	-	-	-
53	5,9	10,3	-	-	-	-
54	9,9	-	-	-	-	16,4
55	6,7	9,0	-	14,9	-	-
56	9,5	7,7	-	-	6,4	-
58	9,2	14,8	-	14,9	-	-
59	4,8	5,0	-	-	-	-
60	4,0	-	6,0	-	-	-
61	6,6	13,7	-	13,8	-	-
63	14,1	-	-	-	6,0	5,2
65	8,0	-	12,7	-	-	-
69	10,1	18,9	-	-	12,3	95,8
70	8,0	-	12,4	-	-	-
71	7,1	-	-	13,8	-	-
72	10,0	8,0	11,3	-	-	-
73	7,0	9,0	-	-	-	-
74	8,0	-	-	5,0	-	6,0
75	7,8	6,3	8,7	-	6,6	-
76	6,7	-	8,2	-	-	-
77	2,9	13,9	-	-	-	-
79	9,0	12,9	12,6	-	12,7	-
80	8,8	7,3	-	-	-	-
81	10,0	9,2	24,3	-	-	-
82	7,3	2,5	-	-	-	-
85	5,0	13,0	-	9,9	-	-
86	9,5	-	-	-	7,7	10,8
87	6,0	24,7	13,4	11,0	-	9,3
88	9,1	-	12,0	11,8	5,0	-
89	10,0	-	7,5	13,6	-	-
91	6,0	-	4,0	-	-	-

Patienten-Nummer	vor Therapie	Th 1	Th 2	Th 3	Th 4	Th 5
92	15,1	-	24,5	14,0	-	-
93	7,3	-	7,3	6,7	-	-
94	11,0	30,3	-	18,8	-	-
95	5,4	6,2	-	-	-	-
96	33,3	-	-	35,3	25,0	-
97	8,0	11,6	-	-	-	-
98	6,0	-	8,0	11,6	4,7	-
99	10,0	22,8	-	24,7	-	-
100	16,8	-	-	-	-	6,4
	n=83	n=45	n=39	n=31	n=22	n=12

3.4.2. Mittelwerte von PRL vor und während Therapie
(In ng/ml)

Vor Therapie (vTh) 8,47± 5,97 n=83
nach 1 - 3 Monaten (Th1) 10,84± 5,6 n=45 : dazu $\bar{x}$ vTh:2,90 ± 2,33 ng/ml
nach 4 - 6 (Th2) 13,26±12,5 n=39 : dazu $\bar{x}$ vTh:8,52 ± 7,09 ng/ml
nach 7 - 9 (Th3) 14,23± 7,4 n=31 : dazu $\bar{x}$ vTh:9,05 ± 9,22 ng/ml
nach 10 Mon. u.mehr (Th4 + Th5) 13,12±11,97 n=33

3.4.3. PRL-Hormonkonzentrationen vor und während Therapie
(Klassifiziert; in ng/ml)

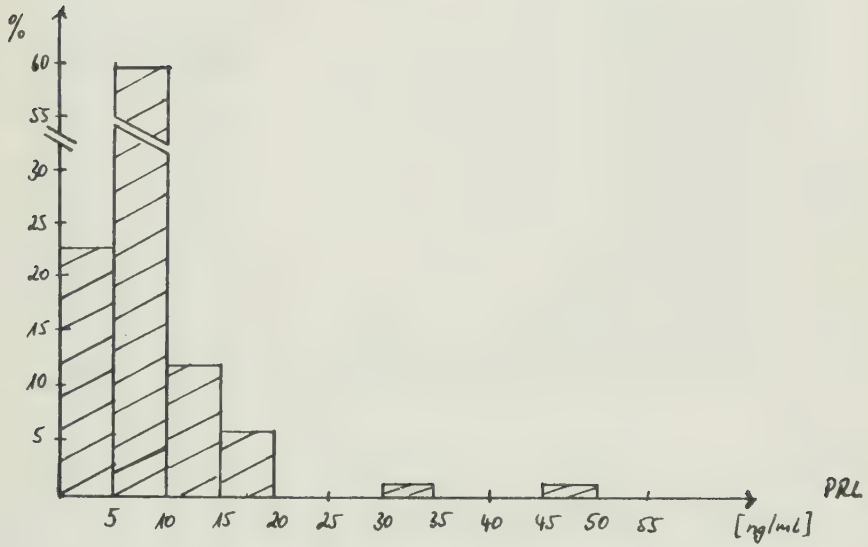
3.4.3.1. Vor Therapie

Von 83 erfaßten Patientinnen hatten:

19	Patientinnen einen PRL-Spiegel von	0 - 5	(22,89 %)
49		5,1 - 10	(59,03 %)
10		10,1 - 15	(12,04 %)
3		15,1 - 20	(3,61 %)
1		30,1 - 35	(1,20 %)
1		45,1 - 50	(1,20 %)

D. h. vor Therapie lagen nur 5 Patientinnen über dem festgesetzten Normalwert (15 ng/ml), das entspricht 6,02 %.

Diagramm 6: Häufigkeitsverteilung der Prolactinkonzentration vor Therapie (n=83)



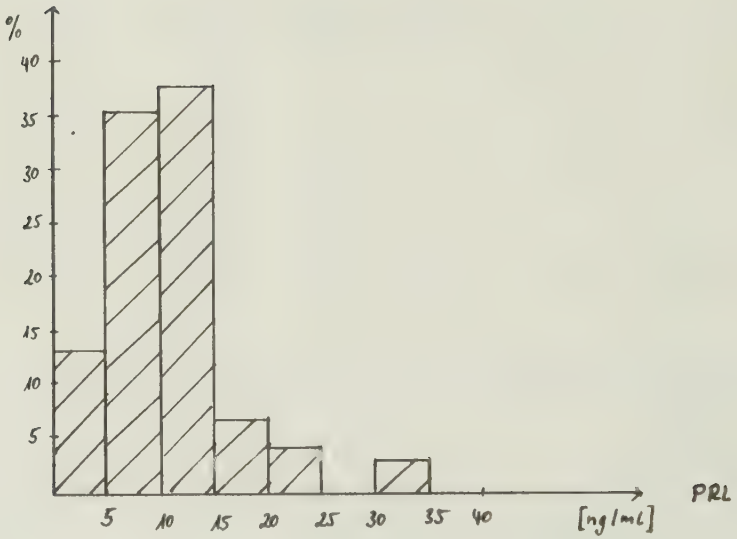
3.4.3.2. Nach 1 - 3 Monaten Therapie (Th 1)

Von 45 erfaßten Patientinnen hatten:

6	Patientinnen einen PRL-Spiegel von	0 - 5	(13,33 %)
16		5,1 - 10	(35,55 %)
17		10,1 - 15	(37,77 %)
3		15,1 - 20	(6,66 %)
2		20,1 - 25	(4,44 %)
1		30,1 - 35	(3,22 %)

D. h. nach 1 - 3 Therapiemonaten lagen 6 Patientinnen über dem Normalwert, das entspricht 13,33 %.

Diagramm 7: Häufigkeitsverteilung der Prolactinkonzentration nach 1 - 3 Monaten Therapie (Th 1) (n = 45)



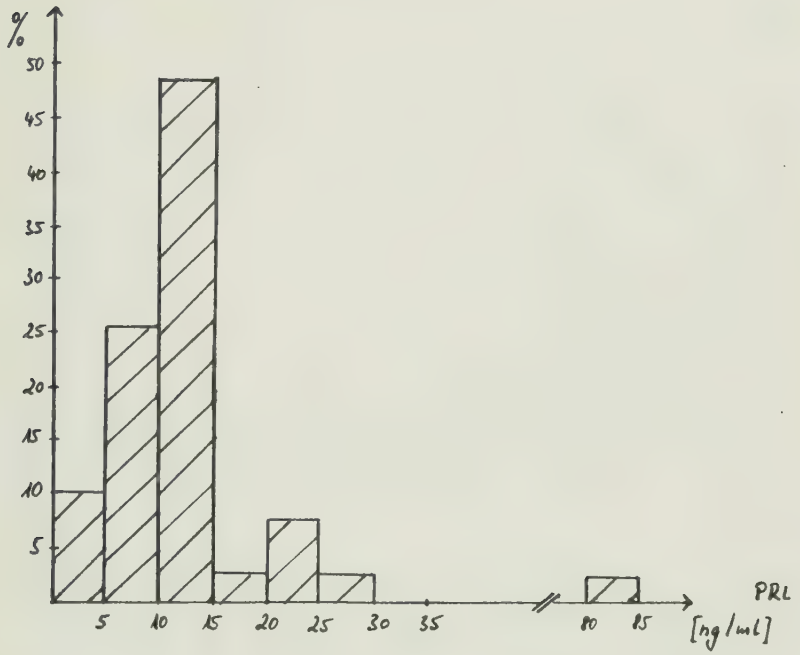
3.4.3.3. Nach 4 - 6 Monaten Therapie (Th 2)

Von 39 erfaßten Patientinnen hatten:

4	Patientinnen einen PRL-Spiegel von	0 - 5	(10,25 %)
10		5,1 - 10	(25,64 %)
19		10,1 - 15	(48,71 %)
1		15,1 - 20	(2,56 %)
3		20,1 - 25	(7,69 %)
1		25,1 - 30	(2,56 %)
1		80,1 - 85	(2,56 %)

D. h. nach 4 - 6 Therapiemonaten lagen 6 Patientinnen über dem Normalwert, das entspricht 15,3 %.

Diagramm 8: Häufigkeitsverteilung der Prolactinkonzentration nach 4 - 6 Monaten Therapie (Th 2) (n = 39)



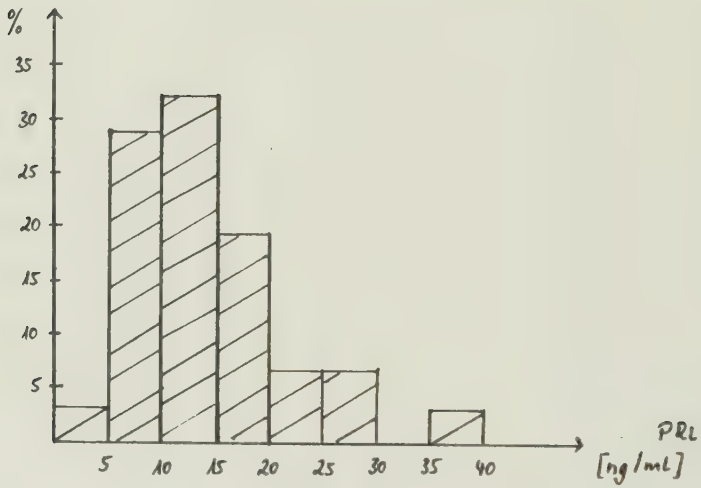
3.4.3.4. Nach 7 - 9 Monaten (Th 3)

Von 31 erfaßten Patientinnen hatten:

1	Patientin(nen) einen PRL-Spiegel von	0 - 5	(3,22 %)
9		5,1 - 10	(29,03 %)
10		10,1 - 15	(32,25 %)
6		15,1 - 20	(19,35 %)
2		20,1 - 25	(6,45 %)
2		25,1 - 30	(6,45 %)
1		35,1 - 40	(3,22 %)

D. h. nach 7 - 9 Therapiemonaten lagen 11 Patientinnen über dem Normalwert, das entspricht 35,45 %.

Diagramm 9: Häufigkeitsverteilung der Prolactinkonzentrationen nach 7 - 9 Monaten Therapie (Th 3) (n = 31)



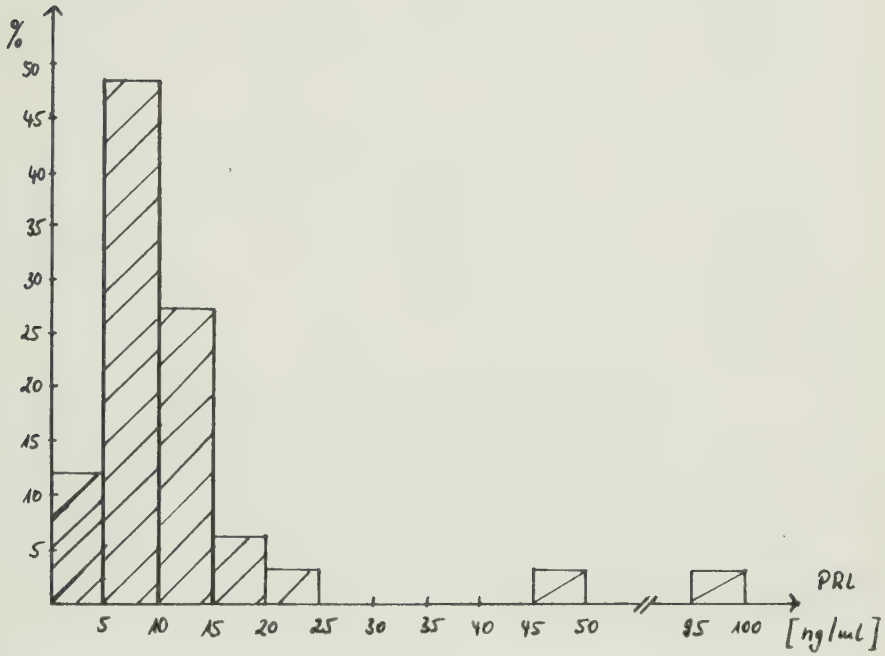
3.4.3.5. Nach 10 und mehr Monaten Therapie (Th 4 + Th 5)

Von 33 erfaßten Patientinnen hatten:

4	Patientinnen einen PRL-Spiegel von	0 - 5	(12,12 %)
16		5,1 - 10	(48,48 %)
9		10,1 - 15	(27,27 %)
2		15,1 - 20	(6,06 %)
1		20,1 - 25	(3,03 %)
1		45,1 - 50	(3,03 %)
1		95,1 - 100	(3,03 %)

D. h. nach 10 und mehr Therapiemonaten lagen 5 Patientinnen über dem Normalwert, das entspricht 15,15 %.

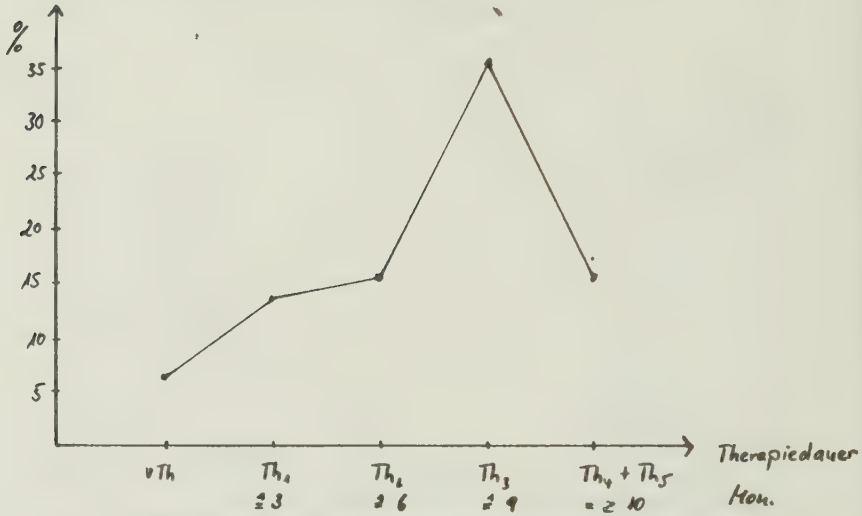
Diagramm 10: Häufigkeitsverteilung der Prolactinkonzentration nach 10 und mehr Monaten Therapie (Th 4 + Th 5) (n = 33)



3.4.4. Häufigkeit erhöhter Hormonkonzentrationen

Vor Therapie hatten	5 Patientinnen Werte über 15 ng/ml	(6,02%)
nach 1 - 3 Mon.	6	(13,33%)
nach 4 - 6 Mon.	6	(15,38%)
nach 7 - 9 Mon.	11	(35,45%)
nach 10 u. mehr	5	(15,15%)

Diagramm 11: Häufigkeit erhöhter Hormonkonzentrationen in Abhängigkeit von der Therapiedauer



3.4.5. Häufigkeit erhöhter Hormonkonzentrationen bei verschiedenem Schweregrad des Hirsutismus vor und während Therapie

3.4.5.1. Vor Therapie

Schweregrad	PRL erhöht bei	
nicht klassifizierbar	0 / 5	
leicht	2 / 30	6,66 %
mittelgradig	2 / 43	4,65 %
schwer	1 / 5	20,00 %

3.4.5.2. Während Therapie 1 - 3 Monate

nicht klassifizierbar	0 / 4	
leicht	3 / 14	21,42 %
mittelgradig	3 / 24	12,50 %
schwer	0 / 3	

3.4.5.3. Während Therapie 4 - 6 Monate

nicht klassifizierbar	0 / 2	
leicht	2 / 15	13,33 %
mittelgradig	3 / 19	15,78 %
schwer	1 / 3	33,33 %

3.4.5.4. Während Therapie 7 - 9 Monate

nicht klassifizierbar	0 / 2	
leicht	7 / 16	43,75 %
mittelgradig	3 / 10	30,00 %
schwer	1 / 3	33,33 %

3.4.5.5. Während Therapie 10 Monate und mehr

nicht klassifizierbar	0 / 0	
leicht	3 / 13	23,07 %
mittelgradig	2 / 20	10,00 %
schwer	0 / 1	

Diagramm 12: Häufigkeit erhöhter Hormonkonzentrationen bei verschiedenem Schweregrad des Hirsutismus vor und während Therapie

3.4.6. Schweregrad des Hirsutismus und Prolactin-Mittelwerte

3.4.6.1. Vor Therapie

Grad des Hirsutismus:		PRL:			
nicht klassifizierbar	n = 5	$\bar{x}$ =	5,36	± 1,94	ng/ml
leicht	n = 30	$\bar{x}$ =	9,93	± 8,80	
mittelgradig	n = 43	$\bar{x}$ =	8,02	± 3,43	
schwer	n = 5	$\bar{x}$ =	6,66	± 3,70	

3.4.6.2. Während Therapie 1 - 3 Monate

nicht klassifizierbar	n = 3	$\bar{x}$ = 12,60 ±	1,31 ng/ml
leicht	n = 16	$\bar{x}$ = 11,76 ±	7,26
mittelgradig	n = 23	$\bar{x}$ = 10,15 ±	4,80
schwer	n = 3	$\bar{x}$ = 9,50 ±	5,74

3.4.6.3. Während Therapie 4 - 6 Monate

nicht klassifizierbar	n = 2	$\bar{x}$ = 8,60 ±	5,37 ng/ml
leicht	n = 15	$\bar{x}$ = 14,79 ±	18,94
mittelgradig	n = 19	$\bar{x}$ = 11,90 ±	5,87
schwer	n = 3	$\bar{x}$ = 17,40 ±	8,95

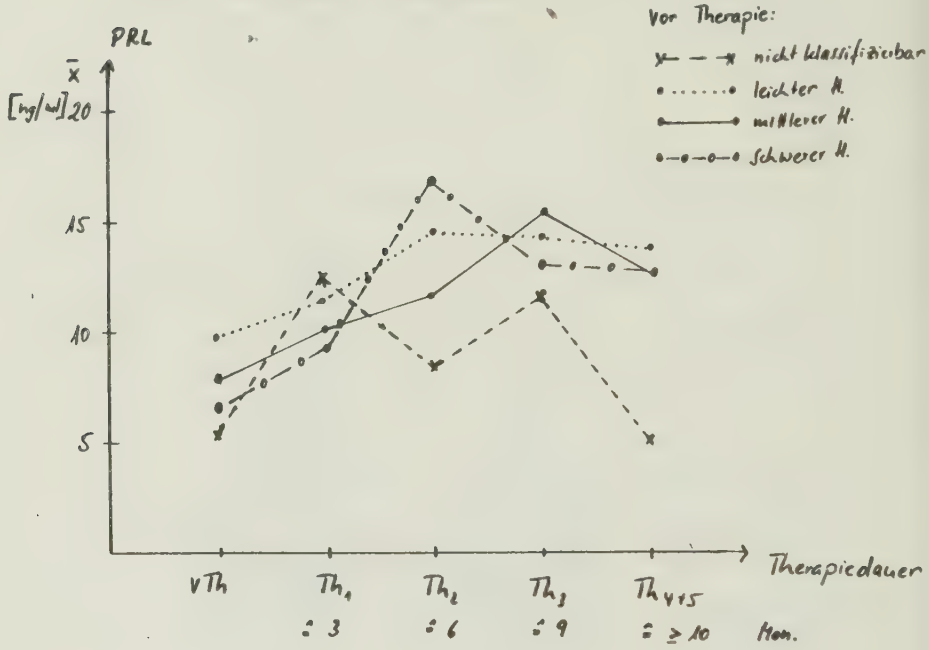
3.4.6.4. Während Therapie 7 - 9 Monate

nicht klassifizierbar	n = 2	$\bar{x}$ = 11,85 ±	2,75 ng/ml
leicht	n = 16	$\bar{x}$ = 14,69 ±	8,10
mittelgradig	n = 10	$\bar{x}$ = 15,54 ±	7,52
schwer	n = 3	$\bar{x}$ = 13,40 ±	3,96

3.4.6.5. Während Therapie 10 Monate und mehr

nicht klassifizierbar	n = 1	$\bar{x}$ = 5,40	ng/ml
leicht	n = 12	$\bar{x}$ = 14,15 ±	6,40
mittelgradig	n = 20	$\bar{x}$ = 12,98 ±	19,74
schwer	n = 1	$\bar{x}$ = 13,00	

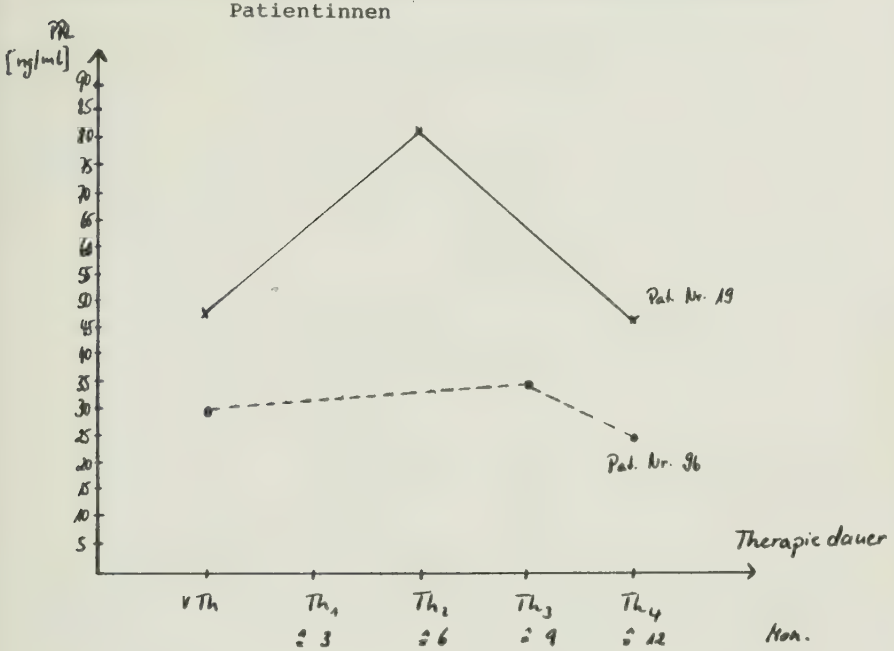
Diagramm 13: Mittelwerte der Prolactin-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von Therapiedauer und Schweregrad des Hirsutismus



3.4.7. Einzelverläufe der Patientinnen, die vor Therapie PRL-Werte von über 30 ng/ml aufwiesen

Pat.Nr.	vTh	Th 1	Th 2	Th 3	Th 4	Th 5	in ng/ml
19	48	-	81,9	-	47	-	
96	33	-	-	33,5	25		

Diagramm 14: Einzelverläufe von 2 hyperprolactinämischen Patientinnen



d. h.: nach 12 Monaten lag der PRL-Wert in beiden Fällen, nach vorübergehendem Anstieg, unter dem Ausgangswert.

Anamnestisch unterschieden sich beiden Patientinnen kaum vom übrigen Kollektiv. Beide hatten einen leichtgradigen Hirsutismus, der sich bei Patientin Nr. 19 gut, bei Patientin Nr. 96 nur sehr zaghaft besserte. Patientin Nr. 19 wies eine Oligomenorrhoe mit einer Zykluslänge von durchschnittlich 42 Tagen auf, bei Patientin Nr. 96 war das Zyklusgeschehen über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg normal. Alle sonstige Daten bezüglich Alter des Auftretens des Hirsutismus, Menarchealter, Blutungsdauer, Blutungsstärke und Basaltemperatur waren unauffällig.

3.4.8. Mittelwerte von Prolactin in vergleichbaren Therapiegruppen

3.4.8.1. nach 1 - 3 Monaten

v Th : $\bar{x}$ = 6,90 ± 2,33 ng/ml
Th 1 : $\bar{x}$ = 10,84 ± 5,75 ng/ml n=45

3.4.8.2. nach 4 - 6 Monaten

a) v Th : $\bar{x}$ = 9,48 ± 8,61 ng/ml
Th 2 : $\bar{x}$ = 14,04 ± 14,96 ng/ml n=25

b) v Th : $\bar{x}$ = 7,12 ± 2,45 ng/ml
Th 1 : $\bar{x}$ = 11,08 ± 5,03 ng/ml
Th 2 : $\bar{x}$ = 12,46 ± 4,55 ng/ml n=13

Diagramm 15: Mittelwerte von PRL in der Therapiegruppe mit vTh + Th 1 n=45

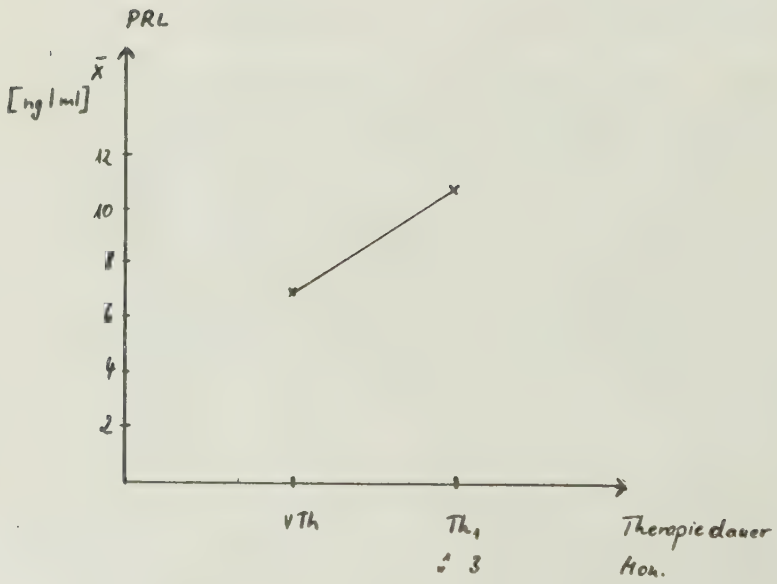
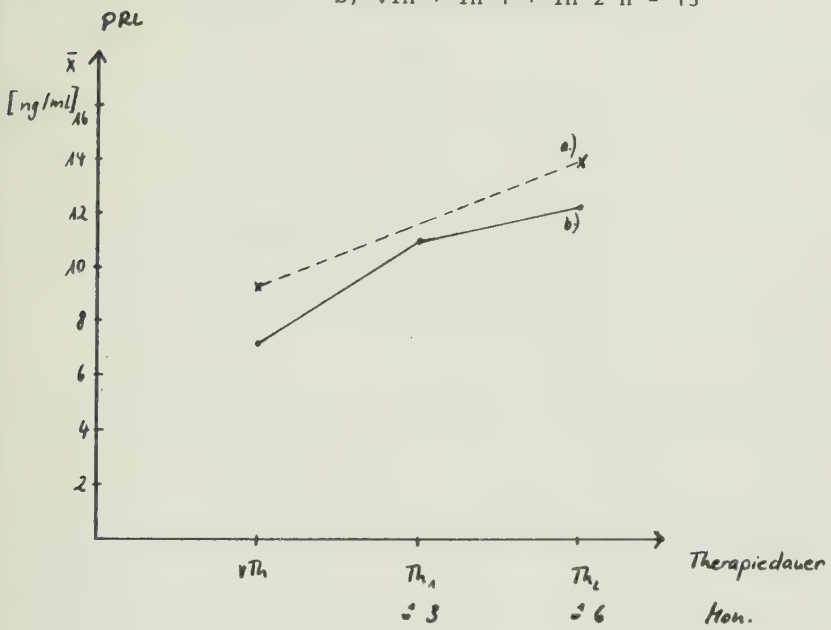


Diagramm 16: Mittelwerte von PRL in den Therapiegruppen mit Werten a) vTh + Th 2 n = 25
b) vTh + Th i + Th 2 n = 13



3.4.8.3. nach 7 - 9 Monaten

a) vTh : x = 13,01 ± 10,06 ng/ml
Th 3 : x = 16,75 ± 10,79 ng/ml n = 6

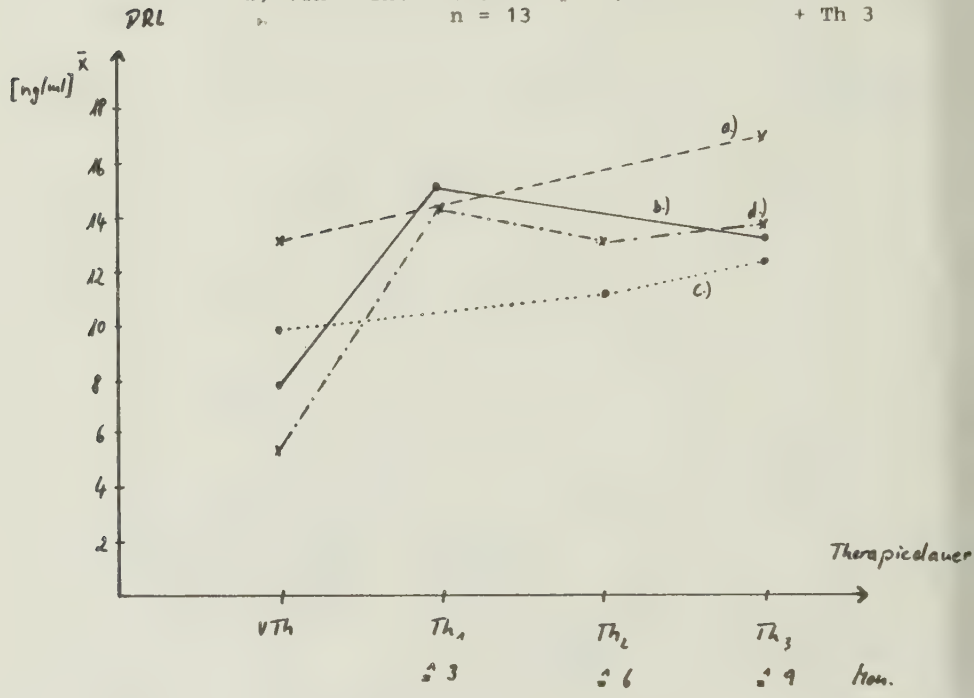
b) vTh : x = 7,76 ± 2,34 ng/ml
Th 1 : x = 15,02 ± 5,84 ng/ml
Th 3 : x = 13,34 ± 6,97 ng/ml n = 13

c) vTh : x = 9,75 ± 3,20 ng/ml
Th 2 : x = 11,05 ± 6,77 ng/ml
Th 3 : x = 12,23 ± 3,10 ng/ml n = 6

d) vTh : x = 5,25 ± 0,50 ng/ml
Th 1 : x = 14,15 ± 7,69 ng/ml
Th 2 : x = 13,02 ± 2,35 ng/ml
Th 3 : x = 13,55 ± 9,60 ng/ml n = 4

Diagramm 17: Mittelwerte von PRL in den Therapiegruppen mit Werten

a) vTh + Th3 n = 6
b) vTh + Th1 + Th3 n = 13
c) vTh + Th 2 + Th 3 n=6
d) vTh + Th 1 + Th 2 + Th 3 n=4



3.4.8.4. nach 10 - 12 Monaten

a) vTh : x = 11,20 ± 2,52 ng/ml n = 3
Th 4 : x = 7,80 ± 1,90 ng/ml

b) vTh : x = 7,86 ± 3,36 ng/ml
Th 1 : x = 10,80 ± 7,07 ng/ml
Th 4 : x = 8,90 ± 3,05 ng/ml n = 3

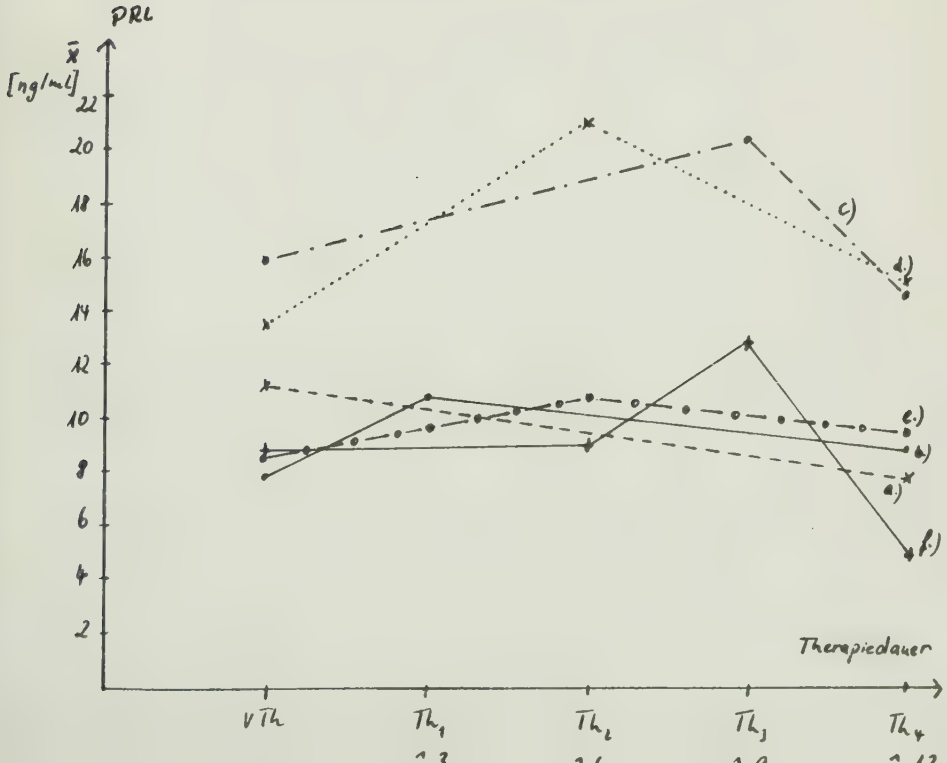
c) vTh : x = 13,57 ± 15,71 ng/ml
Th 2 : x = 21,07 ± 26,91 ng/ml
Th 4 : x = 15,10 ± 14,43 ng/ml n = 7

d) vTh : x = 15,82 ± 11,76 ng/ml
Th 3 : x = 20,42 ± 11,34 ng/ml
Th 4 : x = 14,85 ± 6,53 ng/ml n = 4

e) vTh : x = 8,40 ± 0,92 ng/ml
Th 1 : x = 9,60 ± 4,66 ng/ml
Th 2 : x = 10,80 ± 2,76 ng/ml
Th 4 : x = 9,65 ± 4,31 ng/ml n = 2

f) vTh : x = 8,70 ± 2,52 ng/ml
Th 2 : x = 9,00 ± 2,64 ng/ml
Th 3 : x = 13,03 ± 2,31 ng/ml
Th 4 : x = 4,5 ± 0,51 ng/ml n = 3

Diagramm 18: Mittelwerte von PRL in den Therapiegruppen mit Werten
a) vTh + Th4 n=3 d) vTh + Th3 + Th4 n=7
b) vTh + Th1 +Th4 n=3 e) vTh + Th1 + Th2 +Th4 n=2
c) vTh + Th2 +Th4 n=7 f) vTh + Th2 + Th3 +Th4 n=3



d. h.: In 11 von 13 Therapiegruppen stiegen die PRL-Serumkonzentrationen bis zum 9. Therapiemonat an, blieben jedoch durchweg im erweiterten Normbereich bis ca. 20 ng/ml.

Ab dem 10. Therapiemonat fielen sämtliche Mittelwerte wieder ab, in 4 von 6 Therapiegruppen sogar unter den Ausgangswert vor Therapie.

3.5. Änderung des klinischen Bildes

3.5.1. Änderung des Hirsutismus in Abhängigkeit von der Ausprägung vor Therapie

3.5.1.1. nach 1 - 3 Monaten

Schweregrad Vth	n	Teilerfolg	voller Erfolg	keine Besserung	Verschlechterung
1	14	9	-	5	-
2	22	11	-	11	-
3	2	1	-	1	-

d. h. nach 1 - 3 Therapiemonaten zeigten 55,2 % der Patientinnen eine Besserung.

3.5.1.2. nach 4 - 6 Monaten

Schweregrad vTh	n	Teilerfolg	voller Erfolg	keine Besserung	Verschlechterung
1	27	17	-	10	-
2	35	21	-	14	-
3	5	4	-	1	-

d. h. nach 4 - 6 Therapiemonaten zeigten 62,6 % der Patientinnen eine Besserung.

3.5.1.3. nach 7 - 9 Monaten

Schweregrad vTh	n	Teilerfolg	voller Erfolg	keine Besserung	Verschlechterung
1	29	18	-	11	-
2	39	24	-	15	-
3	5	4	-	1	-

d. h. nach 7 - 9 Therapiemonaten zeigten 63,0 % der Patientinnen eine Besserung.

3.5.1.4. nach 10 Monaten und mehr

Schweregrad vTh	n	Teilerfolg	voller Erfolg	keine Besserung	Verschlechterung
1	30	19	-	11	-
2	42	28	-	13	2
3	5	4	-	1	-

d. h. nach 10 Therapiemonaten und mehr zeigten 66,2 % der Patientinnen eine Besserung.

3.5.2. Änderung der Akne

Nach 10 und mehr Therapiemonaten zeigten

von 41 Patientinnen mit Akne
- 7 einen vollen Rückgang der Akne
- 26 einen Teilerfolg
- 8 keine Besserung

d. h. 80,48 % der Patientinnen zeigten eine Besserung.

3.5.3. Änderung der Alopezie

Nach 10 und mehr Therapiemonaten zeigten

von 18 Patientinnen mit Alopezie
- 9 einen Teilerfolg
- 5 keine Besserung
- 4 eine Verschlechterung

d. h. 50 % der Patientinnen zeigten eine Besserung.

3.5.4. Änderung der Seborrhoe

Nach 10 und mehr Therapiemonaten zeigten

von 30 Patientinnen mit Seborrhoe
- 5 einen vollen Rückgang der Seborrhoe
- 21 einen Teilerfolg
- 4 keine Besserung

d. h. 86,6 % der Patientinnen zeigten eine Besserung.

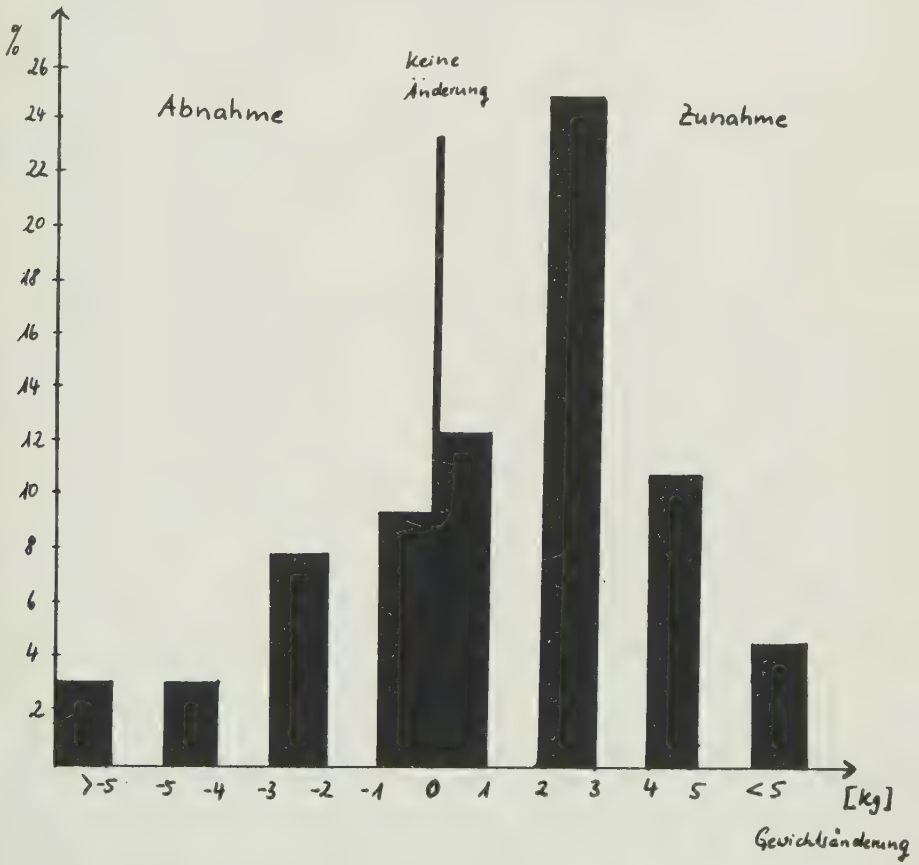
3.5.5. Änderung des Gewichts

Nach 10 und mehr Therapiemonaten zeigten

von 64 Patientinnen
- 2 eine Gewichtsabnahme von mehr als 5 kg (3,12 %)
- 2 4 - 5 kg (3,12 %)
- 5 2 - 3 kg (7,81 %)
- 6 bis 1 kg (9,37 %)
- 15 veränderten ihr Gewicht nicht (23,43 %)
- 8 eine Gewichtszunahme bis 1 kg (12,50 %)
- 16 von 2 - 3 kg (25,00 %)
- 7 4 - 5 kg (10,93 %)
- 3 über 5 kg (4,68 %)

d. h. 23,43 % der Patientinnen nahmen unter Therapie an Gewicht ab,
23,43 % veränderten ihr Gewicht nicht,
53,12 % nahmen unter Therapie an Gewicht zu.

Diagramm 19: Gewichtsänderung unter Therapie



3.5.6. Änderung der Zyklusdauer

Nach 10 und mehr Monaten Therapie zeigten

von 67 Patientinnen

33 keine Änderung der eingangs normalen Zyklusdauer (49,25%)

13	eine Normalisierung auf 24-34 Tage	(19,40%)
11	eine größere Regelmäßigkeit	(16,41%)
9	keine Besserung	(13,43%)
1	eine Verschlechterung	(1,49%)

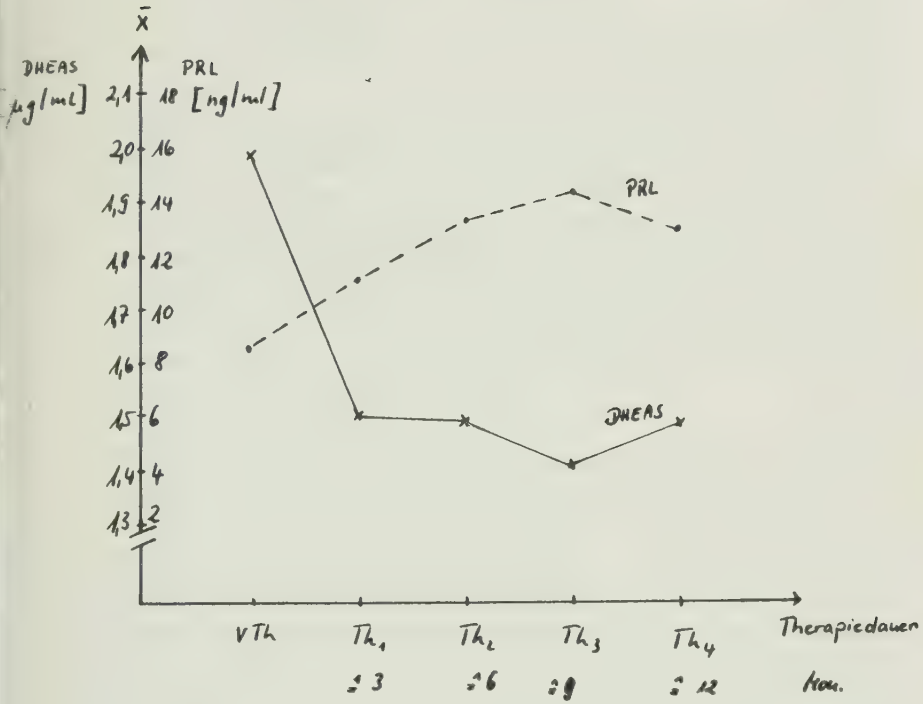
d. h. bei 70,5 % der Patientinnen verbesserte sich der Zyklus unter Therapie.

3.6. Prolactin und DHEAS

3.6.1. DHEAS-Mittelwerte und Prolactin-Mittelwerte abhängig von der Therapiedauer

	DHEAS	PRL
vor Therapie	1,99 ± 1,29 µg/ml	8,47 ± 5,97 ng/ml
nach 1-3 Mon.	1,50 ± 1,04	10,84 ± 5,60
nach 4-6 Mon.	1,49 ± 0,87	13,26 ± 12,50
nach 7-9 Mon.	1,41 ± 1,00	14,23 ± 7,40
nach 10 Mon. und mehr	1,49 ± 0,78	13,12 ± 11,97

Diagramm 20: Mittelwerte von DHEAS und Prolactin abhängig von der Therapiedauer



3.6.2. Gekreuzte Häufigkeiten von PRL und DHEAS (n = 219)

DHEAS	PROLACTIN 0 -2	0-5	5,1-10	10,1-15	15,1-20	20,1-25	25,1-30	über 30
	0 -1	10 (4,5%)	28 (12,7%)	21 (9,5%)	3 (1,3%)	5 (2,2%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)
	1,01-2	6 (2,7%)	40 (18,2%)	24 (10,9%)	8 (3,6%)	2 (0,9%)	3 (1,3%)	1 (0,4%)
	2,01-2,5	4 (1,8%)	10 (4,5%)	6 (2,7%)	1 (0,4%)	-	-	-
	2,51-3	3 (1,3%)	11 (5,0%)	5 (2,2%)	2 (0,9%)	-	-	1 (0,4%)
	3,01-4	5 (2,2%)	8 (3,6%)	2 (0,9%)	1 (0,4%)	-	-	2 (0,9%)
	über 4	4 (1,8%)	2 (0,9%)	1 (0,4%)	-	-	-	1 (0,4%)

3.6.3. Mittlere PRL-Konzentration in Abhängigkeit von normalen und erhöhten DHEAS-Konzentrationen

DHEAS bis 2,5 µg/ml: $\bar{x}$ von PRL = 10,47 $\pm$ 8,57 ng/ml (n = 186)
DHEAS über 2,5 µg/ml: $\bar{x}$ von PRL = 11,85 $\pm$ 14,10 ng/ml (n = 46)

3.6.4. Mittlere DHEAS-Konzentration in Abhängigkeit von normalen und erhöhten PRL-Konzentrationen

PRL bis 15 ng/ml : x von DHEAS = 1,70 $\pm$ 0,41 µg/ml (n = 191)
PRL über15 ng/ml : x von DHEAS = 1,58 $\pm$ 1,41 µg/ml (n = 29)

4. DISKUSSION

4.1. Klinische Daten zum Hirsutismus

Das bearbeitete Kollektiv von 83 Patientinnen, die zwischen 1978 und 1984 die endokrinologische Sprechstunde der Frauenklinik in Tübingen aufsuchten, wurde nach den Gesichtspunkten a) klinisch fassbarer Hirsutismus und b) anschließend eingeleitete Therapie mit Cyproteronacetat und Äthinylöstradiol zusammengestellt. Unberücksichtigt blieben bei der Auswahl Laborparameter wie beispielsweise Androgene und Prolactin. Erwartungsgemäß fand sich bei 42,1 % der Patientinnen ein leichter, bei 51,8 % ein mittelgradiger und in 6,1 % ein schwerer Hirsutismus. Bei allen Patientinnen wurde die oben erwähnte Therapie eingeleitet.

Zusätzlich zu dieser hirsuten Symptomatik fanden sich außerdem bei 47,5 % der Frauen eine Alopezie, bei 67,5 % eine Seborrhoe, bei 78,7 % Akne, bei 63,6 % Übergewicht und bei 45,3 % Zyklusstörungen, alles in jeweils verschiedener Ausprägung. Die Ätiologie des Hirsutismus bleibt hier unberücksichtigt, ist aber in der Mehrzahl der Fälle wohl "idiopathisch". 48,6 % der Patientinnen gaben auch an, in der Familie weitere Mitglieder mit Hirsutismuszeichen zu haben. Das Alter des erstmaligen Auftretens dieser Störung streute von 9 bis zu 44 Jahren mit einem deutlichen Häufigkeitsgipfel zwischen 13 und 17 Jahren (42,4 %), bei weitgehend normal verteiltem Auftreten der Menarche mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen 12 und 14 Jahren (71 %).

Insgesamt decken sich diese klinischen Erhebungen weitgehend mit Ergebnissen anderer Untersucher ähnlicher Kollektive (60, 61, 69, 70).

4.2. Hirsutismus und Prolactin

SEPPÄLÄ et al. (1975) untersuchten 40 Frauen mit sekundärer Amenorrhoe, wovon 6 Frauen auch einen Hirsutismus aufwiesen.

Bei 5 dieser 6 Patientinnen zeigten sich deutlich erhöhte Prolactin - Serumkonzentrationen ohne Zeichen eines Hypophysenadenoms oder Galaktorrhoe. SEPPÄLÄ et al. (1975) folgerten daraus, daß PRL durch seinen Synergismus mit LH (64, 89), die Testosteronsynthese im Hoden stimuliert und die Androgenproduktion der Nebennierenrinde anregt (11, 18, 38, 103, 107). ALGER et al. (1980) ihrerseits befaßten sich mit 9 Patientinnen mit polycystischen Ovarien aus der Beobachtung heraus, daß polycystische Ovarien, Hirsutismus, Galaktorrhoe und Amenorrhoe häufig miteinander vergesellschaftet sind (31). 6 seiner Patientinnen zeigten gegenüber einem Normalkollektiv deutlich erhöhte PRL-Konzentrationen. Ein Erklärungsversuch ist die Annahme, daß bei PCO der Mechanismus der dopaminergen Kontrolle des PRL gestört ist, wobei ungeklärt bleibt, ob nun der mit PCO einhergehende veränderte Hormonstatus ursächlich ist für die Störung der hypothalamischen Kontrollfunktion über PRL, oder ob umgekehrt ein erhöhtes PRL gar ursächlich für die Störung der Steroidgenese im Ovar ist und dort zu morphologischen Veränderungen führt.

BUVAT et al. (1974) fanden bei 23 Frauen mit gestörtem Zyklusgeschehen, PCO oder "borderline ovaries" und Hirsutismus in 11 Fällen leicht erhöhtes PRL, das sie mit der gleichzeitig gefundenen DHEAS-Erhöhung in Verbindung zu bringen suchten.

Ähnliche Ergebnisse und Erklärungsversuche gibt es noch von weiterer Seite (34, 42, 101).

Im Widerspruch hierzu stehen die Beobachtungen anderer Autoren, die an ähnlichen Kollektiven, vornehmlich an solchen mit PCO und Hirsutismus, Untersuchungen anstellten und lediglich in 10 bis 22 % der Fälle leicht bis mittelgradig erhöhtes PRL, und zwar unabhängig vom Schweregrad des Hyperandrogenismus und des Hirsutismus, fanden (8, 23, 27, 56, 109). Sie kamen daher zu der Überzeugung, daß ein erhöhter PRL-Spiegel keine wichtige Rolle in der Pathogenese von PCO und Hirsutismus spielen und eher, wenn überhaupt vorhanden, als sekundär zu betrachten ist.

In unserem Kollektiv konnte ebenfalls kein Zusammenhang zwischen erhöhten Prolactin-Plasmawerten und Hirsutismus gesehen werden. Vor Therapie wiesen 5 von 83 Patientinnen (6,0 %) einen Serum-Prolactinspiegel über 15 ng/ml auf, davon lediglich 2 Patientinnen deutlich erhöhte Werte (über 30 ng/ml). Darüberhinaus waren diese PRL-Erhöhungen unabhängig von Schweregrad und Lokalisation des Hirsutismus, ebenso wie von Schweregrad und Lokalisation der Begleitsymptomatik. Dies drückt sich durch die mittlere PRL-Serumkonzentration in den Gruppen mit verschieden ausgeprägtem Hirsutismus aus. So war die mittlere PRL-Konzentration in der Gruppe der Frauen ohne vermehrte Körperbehaarung 5,36 $\pm$ 1,94 ng/ml, in der Gruppe mit leichtem Hirsutismus 9,93 $\pm$ 8,8 ng/ml, in der Gruppe mit mittelgradigem Hirsutismus 8,02 $\pm$ 3,4 ng/ml und in der Gruppe der schwer hirsuten Patientinnen 6,66 $\pm$ 3,7 ng/ml, und damit vollkommen uncharakteristisch. Somit liegt auch hier die Vermutung nahe, daß eine Hyperprolactinämie keine ursächliche Rolle im Symptomkreis des Hirsutismus spielt, auch wenn ähnlich geartete Zyklusirregularitäten daran denken lassen würden.

Darüberhinaus ist, was auch für die Interpretation der weiteren Ergebnisse gilt, zu beachten, daß bei der Blutabnahme weder auf die bekannten zyklusabhängigen Schwankungen, noch auf eine gewisse Tagesperiodik und auf Streßanfälligkeit der PRL-Werte Rücksicht genommen wurde (42, 104).

So sind laut GORDON et al. (1979) die PRL-Werte in der frühen Follikelphase um 6 - 10 ng/ml niedriger als in der präovulatorischen Phase. Solche "Störfaktoren" müßten durch eine prospektive Studie und eine Kontrollgruppe ausgeschlossen werden.

4.3. Cyproteronacetat

Seit Einführung des Cyproteronacetats im Jahre 1969 durch HAMMERSTEIN und CUPCEANCU in die Therapie des Hirsutismus berichteten eine Anzahl von Autoren über erstaunliche Erfolge

mit dieser Medikation (16, 31, 44, 45, 46, 60, 63, 77, 92, 93, 100, 108, 112, 113, 115).

Auch in unserer klinischen Auswertung kamen wir zu vergleichbaren Ergebnissen. So besserte sich die hirsute Symptomatik nach spätestens 10 Therapiemonaten bei 66 % der Patientinnen. Die Begleitsymptomatik in Form von Akne besserte sich in 80 %, in Form von Seborrhoe in 86 % und in Form von Alopezie in 50 % der Fälle. Der Zyklus wurde bei 70 % der Patientinnen regelmäßiger. Als Nebenwirkung der Therapie verzeichneten allerdings 53 % der Behandelten eine Gewichtszunahme unterschiedlicher Größenordnung.

Die antiandrogene Wirkung des CA führt in der Mehrzahl der Fälle außer der klinischen Besserung auch zu einer indirekten Verminderung des zirkulierenden DHEAS, über eine Hemmung des Corticotropins und der Gonoadotropine. Dabei scheint jedoch keine positive Korrelation zwischen der Höhe der Androgenesuppression und dem Theraoieerfolg zu bestehen (20, 26, 41). Der antiandrogene Effekt besteht vornehmlich in der kompetitiven Verdrängung körpereigener Androgene an ihren Rezeptoren des Zielorgans (z. B. Haarfollikel, Talgdrüse) (42, 88, 95), wobei zu beachten ist, daß die individuelle Sensibilität der Erfolgsorgane für Androgene sehr unterschiedlich ist.

Durch die oben erwähnte antikortikotrope Wirkung wird mittels einer Suppression von ACTH auch die NNR-Sekretion gedrosselt (35). Dieser Ansicht wird jedoch von einigen Autoren, die den Wirkort des CA an den Ovarien sehen, widersprochen (19, 29, 36, 48, 95, 110).

4.4. Cyproteronacetat und Prolactin

Im untersuchten Kollektiv fand sich fast ausnahmslos ein mehr oder weniger ausgeprägter Anstieg der PRL-Plasmakonzentrationen unter der Therapie mit Cyproteronacetat und Äthinylöstradiol. Jedoch blieben die gemessenen Werte fast durchweg im erweiterten Normbereich bis 20 ng/ml. Lediglich 2 von 25 Mittelwerten (8 %) der einzelnen Therapiegruppen lagen über 20 ng/ml, und auch dann nur unerheblich.

So lag der Anstieg des PRL gegenüber den Werten, die vor Therapie gemessen wurden, bis zum 3. Therapiemonat bei durchschnittlich 3,9 ng/ml (56,6 %), bis zum 6. Therapiemonat bei 4,7 ng/ml (55,2 %) und bis zum 9. Therapiemonat bei 5,1 ng/ml (57,8 %). In keinem Fall konnte eine dramatische PRL-Erhöhung, oder deren Symptome beobachtet werden.

Interessanterweise ließ sich ab dem 10. Therapiemonat ganz deutlich die Tendenz zum Abfallen der PRL-Serumkonzentratinen unter weiterer Therapie erkennen, und zwar um durchschnittlich 1,1 ng/ml (10,6 %) gegenüber den Werten nach 3 Therapiemonaten, um durchschnittlich 2,0 ng/ml (19,4 %) gegenüber den Werten nach 6 Therapiemonaten und schließlich gar um durchschnittlich 6,8 ng/ml (39,4 %) gegenüber den Werten bis zum 9. Therapiemonat. Sämtliche Mittelwerte fielen also wieder ab, in 4 der 6 Therapiegruppen (66,6 %) sogar unter den Ausgangswert von vor der Therapie.

Besonderes Interesse galt noch den beiden Patientinnen, die schon vor der Therapie erhöhte PRL-Serumkonzentrationen aufgewiesen hatten. Hier zeigte sich genau die gleiche Tendenz. Nach zwischenzeitlich mehr oder weniger deutlichem PRL-Anstieg, fiel in beiden Fällen der PRL-Spiegel nach dem 9. Monat der Therapie wieder ab, und zwar auf Werte, die unter den vor Therapiebeginn gemessenen Werten lagen.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß unter der Therapie mit CA und ÄÖ zwar eine PRL-Steigerung zu beobachten war, die den Normbereich jedoch selten überschritt, und sich nach

längerer Therapie (über 9 Monate) wieder normalisierte, zu 66,6 % sogar auf Werte, die unter den vor Therapie gemessenen lagen.

Die Aussagen, die zu diesem Thema in der Literatur zu finden sind, sind sehr kontrovers.

So machten BELLMANN et al. (1978) ähnliche Beobachtungen, wie oben beschrieben. Sie untersuchten die PRL-Plasmakonzentrationen von 22 Patientinnen, die über mehr als ein Jahr lang ein cyproteronhaltiges Contrazeptivium (Diane®) einnahmen. Zwar wurde ein signifikanter Anstieg von durchschnittlich 6,7 ng/ml auf 10,6 ng/ml gemessen, jedoch blieben sämtliche Werte im Normbereich, sodaß die Autoren in dieser Studie keinen Beweis dafür sehen wollten, daß Cyproteronacetat, oder andere Progestagene den PRL-Spiegel entscheidend beeinflussen.

GIUSTI, M. et al. konnten bei 5 Frauen mit Akne, die sie mit CA behandelten überhaupt keinen Anstieg der PRL-Konzentrationen feststellen. Allerdings betrug der Untersuchungszeitraum lediglich 25 Tage.

Für nicht sehr aussagekräftig halten JEFFCOATE et al. (1980) die von ihnen beobachtete PRL-Erhöhung unter CA bei 8 männlichen Patienten.

Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen steht beispielsweise die Studie von HERBERT et al. (1977), die bei 20 weiblichen Rhesusaffen, die über 12 Wochen mit CA behandelt wurden nicht nur eine signifikante Erhöhung des PRL fanden, sondern auch histologisch zahlreichere und größere PRL-Zellen in der Hypophyse der behandelten Tiere als in der Kontrollgruppe. Die Zellen entsprachen den Kriterien für synthetisierende und sezernierende Zellen.

Interessant wäre hier noch gewesen, ob diese Entwicklung auch über einen längeren Zeitraum hinweg konstant geblieben wäre.

FONZO et al. (1977) untersuchten 4 Mädchen.mit idiopathischer pubertas praecox und verabreichte ihnen über 6 - 11 Monate hinweg täglich 50 mg CA, was bei allen Patientinnen zu einem signifikanten Ansteigen der PRL-Serumkonzentrationen führte. Als Erklärungsversuch wurde ein direkt stimulierender Angriff von CA auf die PRL-Freisetzung auf der Ebene des Hypothalamus, oder der Hypophyse angenommen. Alle Patientinnen dieser Studie hatten allerdings schon vor Therapie einen deutlich erhöhten PRL-Spiegel aufzuweisen.

JAFFIOL et al. (1979) applizierten 13 hirsuten Patientinnen über einen Zeitraum von 3 - 12 Monaten 50 mg CA und fanden einen zwar mäßigen, aber doch signifikanten Anstieg des Prolactins im Plasma. Die mittleren Serumkonzentrationen blieben jedoch weitgehend im Normbereich. Die Hypothese dieser Autoren bezüglich des Mechanismus der PRL-Erhöhung geht in die Richtung, daß sie eine sekundäre Folge einer Erhöhung des Östradiol-Spiegels ist.

Es existieren zahlreiche Arbeiten, die sich die Entwicklung der PRL-Plasmakonzentrationen unter oralen Contezeptiva, und damit auch unter anderen Progestagenen bzw. Gestagenen ansahen. Die Ergebnisse sind ähnlich wie unter CA.

Zwei retrospektive Studien beschreiben eine Steigerung des PRL unter Pilleneinnahme bei 30 % bzw. 51,2 % der untersuchten Patientinnen über den Normbereich hinaus, und zwar unabhängig von Therapiedauer und der applizierten Östradioldosis (7,85). Problematisch ist nur, daß in beiden Studien keine Ausgangswerte von vor der Therapie vorliegen, und somit die Aussagekraft der Beobachtungen nur sehr begrenzt ist.

DERICKS-TAN und TAUBERT (1976) fanden bei allen ihren Patientinnen unter oralen Contrazeptiva PRL-Plasmakonzentrationen, die höher lagen, als in den vorherigen normalen Zyklen, mit dem stärksten Einfluß des Contrazeptivums auf den PRL-Spiegel, wenn es in der Kombinationsmethode verabreicht wurde. Genau gegensätzlich waren die Beobachtungen von ABU-FADIL et al. (1976), die zwar auch eine PRL-Erhöhung unter

oralen Contrazeptiva sahen, aber vornehmlich bei Patientinnen, die das Präparat in Sequenztherapie einnahmen, mit einem PRL-Gipfel in der Phase in der Östrogene allein verabreicht werden. VEKEMANS et al. (1972) gaben ihren Probandinnen 2 mg Chlormadinonacetat und 40 µg ÄÖ und maßen, daß die PRL-Spiegel auf dem Niveau der follikulären Phase konstant blieben. Sie folgerten daraus, daß Contrazeptiva die Ovulation ohne einen Anstieg von PRL unterdrücken.

Neuere Arbeiten aus den Jahren 1983 und 1984 können keinen Einfluß oraler Contrazeptiva auf das Serum-PRL normaler Frauen erkennen (24, 73, 81), und zwar auch nicht in relativ breit angelegten Untersuchungen, wie die von DAVIS et al. (1984), in der 230 Frauen untersucht wurden.

Unklar bleibt weiterhin inwiefern der bei einem Teil der Autoren beobachtete Anstieg des Plasma-PRL dem verabreichten CA, bzw. dem Progestagen oder Gestagen, oder aber auch dem zum Teil mitverabreichten Östradiol zuzuschreiben ist (3, 62, 79).

So verabreichten YEN et al. (1974) über vier Wochen 1 µg/kg Äthinylöstradiol täglich und fanden einen signifikanten PRL-Anstieg in allen Fällen auf bis zu 300 % des Ausgangswertes. Das Gleichgewicht stellte sich dann auf diesem neuen, erhöhten Niveau ein. Er folgerte daraus einen direkten Einfluß von Östrogenen auf die PRL-Sekretion a) durch Unterdrückung von PIF und b) durch die direkte Stimulation laktotroper Zellen.

LOPEZ et al. (1977) stellten sich vor, daß Östrogene die Sensibilität der PRL-sezernierenden Zellen für Einflüsse von Seiten des Hypothalamus steigern.

Die Beobachtung, daß Östrogene die Serumkonzentration von PRL zu steigern vermögen, wurde von vielen Autoren gemacht (9, 12, 23, 27, 83). Es existieren allerdings unterschiedliche Ansichten über die Dosis, ab der eine solche PRL-Erhöhung

zu erwarten sei. ROBYN und VEKEMANS (1975) maßen bei Frauen in der Menopause schon nach 25 µg ÄÖ einen signifikanten PRL-Anstieg.

FABIANI et al. (1982) fanden diesen Anstieg ab 30 µg, andere sahen diese Erhöhung bei der Gabe von 50 µg (3, 13, 25). VEKEMANS et ROBYN (1975) verwendeten 400 µg.

MILIA et al. (1983) sehen sich mit Autoren einig, die bei Dosierungen unter 5 µg kein Ansteigen von PRL feststellen konnten.

REYNIAK et al. (1980) fanden überhaupt keinen Zusammenhang zwischen den verschiedenen applizierten Östradioldosen von 20/30/50/100 µg und dem gemessenen PRL-Anstieg.

Auf jeden Fall liegt die in der hier angewendeten umgekehrten modifizierten 2-Phasentherapie enthaltene Äthinylöstradioldosis von 40 µg durchaus schon in einem Bereich, in dem mit einer Wirkung auf die PRL-Sekretion zu rechnen ist.

Aus diesem Grunde kann der in dieser Arbeit gefundene PRL-Anstieg unter Therapie nicht allein dem verwendeten CA zugeschrieben werden. Hier wäre interessant zu sehen, ob bei Frauen, die die CA-Dosis ohne ÄÖ bekommen, beispielsweise hysterektomierte Patientinnen oder Patientinnen in der Menopause, der PRL-Anstieg ähnlich geartet ist.

4.5. Prolactin und DHEAS

DHEAS stammt fast ausschließlich aus der Nebennierenrinde, teils direkt, teils durch Umwandlung von DHEA zu DHEAS (67, 87).

Seine androgene Potenz scheint gering zu sein, und der Großteil seiner Aktivität entsteht erst durch Umwandlung zu DHEA, das seinerseits im $\Delta 5$ Stoffwechselweg Vorstufe von Androstendiol und damit auch von Testosteron ist (67, 87).

Der ovarielle Anteil der DHEAS-Produktion beträgt zwischen 4 und 10 % (87), sodaß DHEAS hauptsächlich als Parameter für die Androgensekretion der NNR zu betrachten ist.

Daß Hirsutismus in den meisten Fällen mit der Erhöhung eines oder mehrerer Plasmaandrogene einhergeht, ist heute unbestritten. Die Angaben in der Literatur liegen bei 86 - 95 % der Fälle (2, 37, 54, 105). Für DHEA bzw. DHEAS liegt die Wahrscheinlichkeit einer Erhöhung bei hirsuten Frauen zwischen 31 - 72 % (2, 37, 67, 105), mit unterschiedlicher Gewichtung je nach Ursache des Hirsutismus (ovariell, adrenal, idiopathisch).

Mehrere Autoren haben sich in den letzten Jahren mit dem Zusammenhang zwischen DHEAS und Prolactin (bzw. umgekehrt) beschäftigt. Es gibt wenig Angaben über die Wirkung von DHEAS auf Prolactin. Lediglich YLIKORKALA et al. (1979) fanden, daß nach der intraamniotischen oder intravenösen Applikation von DHEAS in der Mitte der Schwangerschaft ein signifikantes Ansteigen von PRL im mütterlichen Blut folgt. YLIKORKALA et al. nehmen an, daß diese PRL-Erhöhung sekundär ist und einem Östrogenanstieg im Serum folgt.

RAGUCCI et al. (1982) berichten von 2 Patienten mit einem virilisierenden Nebennierenneoplasma, bei denen der damit verbundene erhöhte Androgenspiegel zu einer "transistorischen funktionellen Hyperprolactinämie" führte. Auch sie glauben, daß die Hyperprolactinämie Folge einer gesteigerten Umwandlung von Androgenen in Östrogene ist.

Auch wir untersuchten in unserer Arbeit das Verhalten des PRL-Spiegels bei erhöhtem DHEAS und fanden, daß 48 erhöhten DHEAS-Werten nur 7 PRL-Werte über 15 ng/ml gegenüberstanden (14,5 %), und nur 4 Werte über 20 ng/ml (8,3 %). Die mittlere Serumkonzentration von DHEAS fiel unter Therapie von 1,99 $\pm$ 1,29 µg/ml auf 1,41 $\pm$ 1,00 µg/ml bis zum 9. Therapiemonat. Dahingegen stieg die mittlere Serumkonzentration des PRL von 8,47 $\pm$ 5,97 ng/ml auf 14,23 $\pm$ 7,4 ng/ml.

Auch die unterschiedlichen PRL-Mittelwerte in der Klasse von DHEAS 2,5 µg/ml = 10,47 ± 8,57 ng/ml und in der Klasse von DHEAS 2,5 µg/ml = 11,85 ± 14,1 ng/ml schienen uns nicht deutlich genug, um einen Zusammenhang zwischen erhöhtem DHEAS und in Folge dessen erhöhtem PRL sehen zu wollen.

Wir schauten uns dann noch umgekehrt den Einfluß von erhöhtem PRL auf die DHEAS-Serumkonzentration an und fanden ähnlich uncharakteristische Werte:

Von 32 PRL-Werten über 15 ng/ml waren 7 von erhöhtem DHEAS (über 2,5 µg/ml) begleitet (21,8 %). Über 20 ng/ml lagen noch 4 der gleichzeitig erhöhten DHEAS-Werte (12,5 %). Die mittlere Serumkonzentration in der Gruppe mit normalem PRL betrug für DHEAS 1,70 ± 0,41 µg/ml, in der Gruppe mit erhöhtem PRL 1,58 ± 1,41 µg/ml.

Diese Ergebnisse lassen keine Interpretation zu und müßten möglicherweise an einem Kollektiv primär hyperprolactinämischer Frauen überprüft werden.

Der Gedanke, daß an der Regulation der NNR außer ACTH noch weitere Faktoren beteiligt sind, die speziell auf die Androgenfreisetzung Einfluß nehmen, ist naheliegend. So fällt beispielsweise auf, daß im Alter und in der Pubertät Cortisolwerte konstant bleiben, wohingegen die Nebennierenandrogene in einem Fall abfallen, im anderen ansteigen. Darüberhinaus fanden POSNER et al. (1974) PRL-Rezeptoren im Nebennierengewebe.

Eine ganze Reihe von Autoren hat Studien zu diesem Problem angefertigt, um zu sehen, wie häufig PRL-Plasmakonzentrationen auch mit erhöhtem DHEAS-Plasmakonzentrationen einhergehen (11, 15, 18, 19, 38, 41, 54, 65, 68, 75, 76, 89, 95, 103, 106, 107).

KANDEEL et al. (1978) beispielsweise fanden die durchschnittlichen DHEAS-Konzentrationen bei Frauen mit Hyperprolactinämie signifikant erhöht, fanden unter ACTH einen stärkeren

DHEAS-Anstieg in der Gruppe der hyperprolactinämischen Patientinnen und zeigten, daß unter Medikation mit Bromocriptin DHEAS gleichsinnig mit PRL anfiel. DHEA, das nicht ausschließlich aus der NNR stammt, steigt nach PRL-Gabe erst mit einiger Latenz an, die möglicherweise durch die Konversion von DHEAS zu DHEA begründet ist (11).

In der Literatur finden sich viele Arbeiten zu derselben Thematik, die zu ähnlichen Ergebnissen kommen (15, 18, 19, 38, 41, 65, 75, 76, 95, 103, 106, 107).

Der Prozentsatz, in dem erhöhtes PRL mit DHEAS-Erhöhung einhergeht, wird bei VARMA et HUSEMAN (1983) mit 75 %, bei MUSCH et al. (1980) je nach Höhe des PRL zwischen 39 und 53 % angegeben. Unter Bromocriptin fiel laut LOBO et al. (1980) in 60 % der Fälle PRL ab und parallel dazu in 32 % der Fälle DHEAS. CARTER et al. (1977) geben letzteren Prozentsatz mit 26 % an. Versuche, dieses Phänomen zu erklären, sind bisher nur Mutmaßungen und konzentrieren sich auf folgende Punkte:

- PRL hat einen direkt stimulierenden Effekt auf die NNR, wodurch die Bildungsrate von DHEAS steigt (11, 18, 38, 103, 107),

- PRL erhöht die Sensibilität der NNR für ACTH (14).

- PRL hemmt die 3-ß-Hydroxylsteroiddehydrogenase, wodurch der Δ 5-Syntheseweg gegenüber dem Δ 4-Syntheseweg überwiegt (30, 54, 106).

- PRL supprimiert die Steroidsynthese in den Gonaden und begünstigt damit die Androgenentstehung in der NNR (18).

Auch wenn die Tendenz eindeutig zu der Annahme, daß PRL die NNR direkt stimuliert, hingeht, so fehlt noch jeglicher Beweis. Immerhin ist auch die Gruppe der Autoren, die gar keinen oder keinen signifikanten Effekt von PRL auf DHEAS finden konnten, relativ groß (12, 22, 26, 72, 76, 78).

METCALF et al. (1979) versuchten, diese widersprüchlichen Ergebnisse dadurch zu erklären, daß die einzelnen Studien verschiedene Analysentechniken für PRL und auch für DHEAS gewählt haben, so daß die gefundenen Werte nicht übertragbar sind. Sie weisen auf die nicht unerheblichen Schwankungen des PRL im Zyklus hin und mutmaßen ferner, daß möglicherweise PRL im Serum die Messung von DHEAS beeinflußt.

BELISLE et MERNARD (1980) bemängeln außerdem noch das Fehlen einer echten Kontrollgruppe in den meisten anderen Studien und halten die meisten angegebenen Normalwerte für PRL für unrealistisch.

Insgesamt stimmen die Zweifel dieser zweiten Autorengruppe an einer positiven Korrelation zwischen Hyperprolactinämie und erhöhtem DHEAS mit den von uns gefundenen, äußerst uncharakteristischen Ergebnissen zu diesem Punkt überein. Auch in diesem Bereich scheinen weitere Studien wünschenswert.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In einem Kollektiv von 83 Patientinnen mit unterschiedlich stark ausgeprägtem Hirsutismus wurden Prolactin Plasmakonzentrationen vor und während der Therapie mit Cyproteronacetat und Äthinylöstradiol in umgekehrter modifizierter 2-Phasentherapie nach SCHINDLER (1977) bestimmt.

Unter Therapie konnte in allen zu vergleichenden Therapiegruppen ein Anstieg der PRL-Spiegel bis zum 9. Therapiemonat um durchschnittlich 5,1 ng/ml (57,8 %) gemessen werden. Trotzalledem blieben fast alle unter Therapie gemessenen PRL-Werte im erweiterten Normbereich von 20 ng/ml. Lediglich 6,7 % der Werte lagen darüber. Vor Therapie waren es 2,4 % gewesen.

Von den Mittelwerten der einzelnen Therapiegruppen überschritten nur 8 % den erweiterten Normbereich, und auch dann nur unerheblich.

Ab dem 10. Therapiemonat fielen die PRL-Konzentrationen interessanterweise durchweg wieder ab, gegenüber den Werten, die bis zum 9. Therapiemonat gemessen worden waren immerhin um durchschnittlich 6,8 % (39,4 %), und lagen damit in 2/3 der Therapiegruppen sogar unter den vor Therapie gemessenen Ausgangswerten.

Eine positive Korrelation zwischen Prolactin und Hirsutismus konnte in dieser Arbeit nicht gefunden werden.

Lediglich 6 % der hirsuten Patientinnen wiesen PRL-Werte von über 15 ng/ml auf, 2,5 % Werte über 20 ng/ml.

Im Vergleich der PRL-Konzentrationen mit den zugehörigen DHEAS-Werten zeigte sich weder vor, noch während der Therapie ein klarer Zusammenhang. Von den Frauen mit erhöhten PRL-Plasmaspiegeln (über 20 ng/ml) hatten 12,5 % auch erhöhte Werte für DHEAS. Umgekehrt hatten 8,5 % der Patientinnen mit erhöhtem DHEAS auch erhöhte PRL-Werte. Diese Werte lassen meiner Ansicht nach keine Interpretation zu.

Ähnlich widersprüchlich sind auch die Angaben und Meinungen in der von mir zu diesem Thema diskutierten Literatur.

Die klinische Besserung von Hirsutismus, Akne, Seborrhoe und Alopezie unter der Therapie war deutlich und steht in gutem Einklang mit Beobachtungen anderer Untersucher an ähnlichen Kollektiven.

6. LITERATURVERZEICHNIS

(1) ABRAHAM, G. E.: Ovarian and adrenal contribution to peripheral androgens during the menstrual cycle. J. Clin. Endocrinol. Metab. 39/2: 340 - 346 (1974)

(2) ABRAHAM, G. E., CHAKMAKIJAN, Z. H., BUSTER, J. E., and MARSHALL, J. R.: Ovarian and adrenal contributions to peripheral androgens in hirsute women. Obstet. Gynec. 46/2: 169 - 173 (1975)

(3) ABU-FADIL, S. DE VANE, G., SILER, T. M., YEN, S. S. C.: Effects of oral contracepive steroids on pituitatry prolactin secretion. Contraception 13: 79 - 85 (1976)

(4) ALGER, M., VASQUEZ-MATUTE, L., MASON, M., CANALES, E. S., ZARATE, A.: Polycystic ovarian disease associated with hyperprolactinemia and defectiv metoclopramid response. Fertil. Streil. 34: 70 - 71 (1980)

(5) ANASTASSAKI, M. (Med. Diss. in Vorbereitung)

(6) ARCHER, D. F.: Current concepts of prolactin physiology in normal and abnormal conditions.

(7) BADAWYS, S. Z. A., RETSCHER, F., KOHN, L., WOLFE, H., OATER, R. P., MOSES, A.: The relation between and contraceptive use dnd subsquent development of hyperprolactinemia. Fertil. Ster. 136: 4 60 (1981)

(8) BARANOWSKA, B., JESKE, W., STROPINSKA, U.: Prolactin secretion in respnose to metoclopramid stimulation in polycystic ovarian syndrome. Acta endocr. (Supp) 243 Abstr. 54 (1981)

(9) BARON, J.: Diagnostik und Therapie des Hirsutismus
Zentralbltt für Gynekologie 96: 129 - 142 (1974)

(10) BARTSCH, W., HORST, H.-J., BECKER, H., and NEHSE, G.:
Sex-hormone binding globulin capacity, testosterone
5 -dihydrotestosterone, oestradiol and prolactin in
plasma of patients with prostatic carcinoma under
variuos types of hormonal treatment.
Acta Endocr. 85: 650 - 664 (1977)

(11) BASSI, F., GIUSTI, G., BORSI, L., CATTANEO, S., GIA-
NOTTI, P., FORTI, G., PAZZAGLI, M., VIGIANI, C., and
SERIO, M.: Plasma androgens in women with hyperpro-
lactinemic amenorrhoea.
Clin. Endocrinol. 6: 5 - 10 (1977)

(12) BELISLE, S. MERNARD, J.: Adrenal androgen production
in hyperprolactinemic states.
Fertit. Sretil. 33: 396 - 400 (1980)

(13) BELLMANN, O., BRÖSCHEN-ZYWIETZ, C., FICHTE, K.: Serum-
konzentration von Prolaktin, Wachstumshormon und Al-
pha-Fetoprotein bei Langzeiteinnahme eines Cyproteron-
haltigen Kontrazeptivums.
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 38: 549 - 554 (1978)

(14) BIERICH, J. R.: Adrenogenitales Syndrom.
In: Overzieher, E., Die Intersexualität.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1961

(15) BOCCUZZi, G., GAIDANO, G. P. POSSATI, D., TAMAGNONE,
D., AGNELLI, A.: Plasma dehydroepiandosterone sulphate
after acute sulpiride injection in chronic hyperpro-
lactinemia.
In: Adrenal Androgens, edited by Genazzani, A. R.,
Thijssen, I. H. H., Siiteri, P. K. Raven Press New
York (1980)

(16) BRAENDLE, W., BOESS, H., BRECKWOLDT, M., LEWEN, CH., und BETTENDORF, G.: Wirkung und Nebenwirkung der Cyproteronacetatbehandlung.
Arch. Gynäk. 216: 335 - 345 (1974)

(17) BUVAT, J., SIAME-MOUROT, G., FOURLINNIE, J. C., LEMAIRE, A., BUVAT-HERBAUT, M., HERMAND, E.: Androgens and prolactin levels in hirsute women with either polycystic ovaries or "borderline ovaries".
Fertil. steril. 38: 695 - 700 (1982)

(18) CARTER, J. N., TYSON, J. E., WARNE, G. L., MC NEILLY, A S., FAIMAN, C., FRIESEN, H. G.: Adrenocortical function in hyperprolactinemic women.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 45: 973 (1977)

(19) CAUFRIEZ, A., SUGAR, J., QUENON, M., COPINSCHI, G., ROBYN, C., SCHWERS, J., L'HERMITE, M.: Serum prolactin and DHEAS in patients with hyperprolactinemia and/or isolated galactorrhoea.
Acta endocr. (Suppl.) 212 abstr. 85 (1977)

(20) CHAPMAN, M. G., JEFFCOATE, S. L., and DEHWHURST, C. J.: Effect of cyproterone acetate - ethinyl oestradiol treatment on adrenal function in hirsute women.
Clinical. Endocrinol. 17: 577 - 582 (1982)

(21) CITTADINI, E., and BARRECA, P.: Use of antiandrogens in gynecology.
In: Androgens and Antiandrogens, edited by: Martini, L., and Motta, M. Raven Press New York (1977)

(22) CLAPP, D. H., WIEBE; R. H.: The effect of hyperprolactinemia on the diurnal variation of adrenal androgens.
Fertil. steril. 39: 749 (1983)

(23) CUNINGHAM, J., SKRABANEK, P., LANIGAN, O., DE VALERA, E., MAC DONALD, D., POWELL, D.: Hirsutism and hyperprolactinemia.
Ir. Med. Journal 75: 375 - 376 (1982)

(24) DAVIS, J. R. E., SELBY, C., JEFFCOATE, W. J.: Oral contraceptive agents do not afect serum PRL in normal women.
Clin. Endecrinol. 20: 427 (1984)

(25) DERICKS-TAN, J. S. E., and TAUBERT, H.-D.: Elevation of serum prolactin during application of oral contraceptives.
Contraception 14: 1 - 8 (1976)

(26) DRUCKER, W: D., DAVID, R. R.: Plasma dehydroepiandosterone sulphate in normals and patients with hyperprolactinemia.
In: Adrenal Androgens, edited by: Genazzani, A. R., Thijsen, I. H. H., Sitteri, P. K. Raven Press New York (1980)

(27) DUIGNAN, N. M.: Polycystic ovarian disease.
Brit. J. Obst. Gynecol. 83: 593 - 602 (1976)

(28) ENGELHARDT, D. : Radiolimmunlogische Bestimmung von Testosteron und Dihydrotestosteron im Plasma hirsuter Frauen vor und während Therapie mit Cyproteronacetat und Äthinylöstradiol.
Med. Dissertation Tübingen (1983)

(29) FABIANI, G., NARDI, G., TEATTI, O., TURRIN, D.: Modificazioni della prolattinemia indotte dall' impiego dei contracettivi orali et I.U.D.
Minerva Ginecol. 34: 661 - 665 (1982)

(30) FACCHINETTI, F., INANDI, P., GENAZZANI, A. R.: Adrenal response to ACTH in hyperprolactinemic amenorrhoea: Effect of bromocriptin treatment. In: Adrenal androgens, edited by: Genazzani, A. R., Thijssen, I. H. H., P. K. Raven Press New York (1980)

(31) FLORESHEIM, Y., KELLER, P. J.: Hormonale Behandlung des Hirsutismus. Schweiz. med. Wochenschrift 106: (1976)

(32) FONZO, D., ANGELI, A., SIVIERI, R., ANDRIOLO, S., FRAJRIA; R., CERESA, F.: Hyperprolactinemia in girls with idiopathic precocious puberty under prolonged treatment with cyprotreone acetate. J. Clinic. Endocrin. Metab. 45: 164 - 168 (1977)

(33) FORBES, A. P., HENNEMANN, P. H., GRISHWOLD, G. G., ALBRIGHT, F.: Syndrome characterized by galactorrhoe and low urinary FSH: Comparison with acromegaly and normal lactation. J. Clinic. Endocrin. Metab. 14: 265 - 271 (1954)

(34) FUTTERWEIT, W., KRIEGER, D. T.: Pituitary tumors associated with hyperprolactinemia and policystic ovarian disease. Fertil. Steril. 31: 608 (1979)

(35) GAMBRELL, R. D., GREENBLATT, R. B., MAHESCH, V. B.: Post-pill and pill retated amenorrhoea-galactorrhea. Am. J. Obstet. Gynecol. 10: 838 - 848 (1971)

(36) GINSBURG, J., WHITE, M. C.: Hirsutism and virilism. Brit. med. Journal 1: 369 - 371 (1980)

(37) GIRARD, J., BAUMANN, J. B., BÜHLER, U., ZUPPINGER, K., HAAS, H. G., STAUB, J. J., WYSS, H. I.: Cyprotroneacetat and ACTH adrenal function. J. Clinic. Endocrin. Metab. 47: 581 - 586 (1978)

(38) GIUSTI, G., BASSI, F., BORSI, L., CATTANEO, S., GIANETTI, P., PAZZAGLI, M., VIGIANI, C., SERIO, M.: Effects of prolactin on the human adrenal cortex: Plasma DHEAS in women affected by amenorrhoea with hyperprolactinemia.
In: Prol. and Human Reproduction, by: Crosignani, P. G., and Robyn, C. Academic Press London (1977)

(39) GIUSTI, M., PARAZZI, F., REITANO, A., BOLOGNES, F., GIORDANO, G.: Longitudinal study of the behaviour of certain hormonal parameters in women undergoing treatment with cyproeronacetate.
Acta European Fert. 8: 211 (1977)

(40) GIVENS, J. R.: Normal and abnormal androgen metabolism.
Clin. Obstet. Gynec. 21: 115 - 123 (1978)

(41) GLICKMAN, S. P., ROSENFIELD, R. L., BERGENSTAL, R. M. HELKE, J.: Multiple androgenic abnormalities, including elevated free testosterone, in hyperprelactinemic women.
J. Clinic. Endocrin. Metab. 55: 251 - 257 (1981)

(42) GORDON, J. S., WU, C. H., MIKHALL, G.: Daily plasma prolactin in various gynecologic endocrinopathies.
Fertil. Steril. 31: 385 - 391 (1979)

(43) GUSTAFSSON, J. A., STEUBERG, A.: Influence of prolactin on the metabolism of steroid hormones in rat liver and adrenals.
Acta Endocr. 78: 545 (1975)

(44) HÄFFELE, R., ELSÄSSER, F., KÖNIG, A.: Cyproteronacetat: Wirkungen auf das hormonelle System bei Frauen mit Hirsutismus.
Archiv. Gynäk. 219: 579 - 580 (1975)

(45) HAMMERSTEIN, J.: Moderatorbericht-Arbeitskreis Antiandrogene Archiv. Gynäk. 214: 243 - 251 (1973)

(46) HAMMERSTEIN, J., CUPCEANCU, B.: Behandlung des Hirsutismus mit Cyproteronacetat.
Dtsch. Med. Wschr. 94: 829 - 834 (1969)

(47) HERBRECHT, D. C., SCHUPPLER, J. POGGEL, A., GÜNZEL, P., and ETREBY, M. F. E.: Effect of cyproterone acetate on prolactin secretion in female rhesus monkey.
Cell Tissue Research 183: 51 - 60 (1977)

(48) HORROBIN, D. F.: Prolactin und orale Contraceptiva.
In: Prolactin: Physiology and clinica significance.
(1973)

(49) HWANG, R., GUYDA, H., FRIESEN, H.: Aradioimmunoassay for human prolactin.
Proc. Nat. Acad. Sci. 68: 102 - 106 (1971)

(50) ISMAIl, A. A. A., DAVIDSON, A. R., SOUKA, A. R., BARNES, E. W., IRVINE, W: J., KILIMNIK, H., VANDERBEEKEN, Y.: The evaluation of the role of androgens in hirsutism and the use of a new antiandrogen.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 39: 81 - 85 (1974)

(51) JAFFIOL, C., ROBIN, M., BOYER, M. C., ORSETTI, A.: Etudes des hormones gonadotropines, de la prolactin et de l'axe corticotrope au cours du traitement de l'hirsutisme par l'acétate de cyproterone.
Rev. Franc. Endocrinol. Clin. 20: 456 - 460 (1979)

(52) JEFFCOATE, W. J., MATTEWS, R. W., EDWARDS, C. R. W., FIELD, L. H., and BESSER, G. M.: The effect of cyproterone acetate on testosterone, LH, FSH, and prolactin in male sexual offenders.
Clin. Endocrinol. 13: 189 - 195 (1980)

(53) KAMBERI, J. A., MICAL, R. S., PORTER, J. C.: Effects of melatonin and serotonin on the release of FSH and prolactin.
Endocrinology 88: 1288 (1971)

(54) KANDEEL, F. R., RUDD; B. T., BUTT, W. R., LOGAN-EDWARDS, R., LONDON, D. R.: Androgen and cortisol responses of ACTH stimulation in women with hyperprolactinemia.
Clin. Endocrinol. 9: 123 - 130 (1978)

(55) KAUPPILA, A., YLIKORKALA, O.: Stable prolactin levels after enhanced estradiol production following dehydro-epiandosterone sulphate.
Am. j. Obstet. Gynecol.: 138: 271 - 272 (1980)

(56) KEMETER, P., FRIEDRICh, F., BREITENECKER, G., SALZER, H.: The recognition of ovarian androgen excess by dexamethasone-test in hirsutism.
In: Adrenal Androgens, edited by: Genazzani, A. R., Thijssen, I. H. H., Siiteri, P. K. Raven Press New York (1980)

(57) KIRSCHNER, M. A., BARDIN, C. W.: Androgenproduction and metabolism in normal and virilized women.
Metabolism 21: 667 (1972)

(58) KRISCHNER, M. A., ZUCKER; I. R., JESPERS, D.: Idiopathic hirsutism - an ovarian abnormality.
New Engl. J. Med. 294: 637 - 640 (1976)

(59) KLEY, H. K., KRÜSKEMPER, H. L.: Androgene.
Med. Klin. 68: 295 - 305 (1973)

(60) LABHART, A.: Hirsutismus.
Schweiz. med. Wschr. 106: 1197 - 1201 (1976)

(61) LAURITZEN, Ch.: Die männlich behaarte Frau.
Sexualmedizin 8: 455 - 460 (1979)

(62) LEMARCHAND-BERAND, Th., REYMOND, M., BERTHIER, C., REY, J.: Effects of estrogenes on prolactin and TSH secretion in woemn.
In: Prol. and Human Reproduction, by: Crosignani P. G., and ROBYN, C.: Academic Press London (1977)

(63) LEO-ROSSBERG, J., LAUR, S., ZIELSKE, F., HAMMERSTEIN, J.: Reversed sequential therapy of hirsutism using cyproterone acetate.
Acta Endocrinol. (Suppl.) 152: 14 (1971)

(64) LIPSETT, M. B.: Regulation of androgen secretion.
In: Androgen and Antiandrogen, edited by: Martini, L., and Motta, M., Raven Press, New York (1977)

(65) LOBO, R. A., KLETZKY, O. A., KAPTEIN, E. N., GOEBELSMANN, U.: Prolactin modulation of dehydroepiandostereone sulphate secretion.
Am. J. obstet. Gynecol. 138: 632 - 636 (1980)

(66) LOPEZ DEL CAMPO., G., BORDIU, E., JARAMILLO, G., PUENTE QUERA, M., CHARRO, A. L.: The role of testosterone and ethinyl estradiol on prolactin secreting mechanisms in human.
Acta Endocrin. (Suppl.) 212: 385 (1977)

(67) MAC LEOD, R. M., LEHMEYER, J. E.: Studies on the mechanism of the dopamine-mediated inhibition of prolactin secretion.
Endocrinology 94: 1077 (1974)

(68) MAGRINI, G., EBINER, J. R., BURCKARDT, P., FELBER, J. P.: Study on the relationship between plasma prolactin levels and androgen metabolism in man. J. Clin. Endocrinol. Metab. 43: 944 (1976)

(69) MANGOLD, K.: Beitrag zur Klinik des Hirsutismus mit Zyklusstörungen.
Med. Dissertation Tübingen (1979)

(70) MAROULIS, G. B.: Evaluation of hirsutisms and hyperandro-genemia.
Fertil. Steril. 36: 273 - 305 (1981)

(71) MAUVAIS-JARVIS, P.: Androgen metabolism in human skin: Mechanism of control.
In: Androgens and Antiandrogens, edited by: Martini, L., and Motta, M. Raven Press New York 1977

(72) METCALF, M. G., ESPINER, E. A., DONALD, R. A.: Lack of effect of prolactin supression on plasma DHEAS.
Clin. Endocrinol. 10: 539 - 544 (1979)

(73) MILIA, S., DESSOLE, S., PIRAS, G., FRINU, C.: Prolactin plasma levels and oral contraceptives at low dosage.
Clin. Experim. Obstet. Gynecol. 10: 188 - 190 81983)

(74) MOLITCH, M. E., REICHLIN, S.: The amenorrhoea, galactorrhoea and hyperprolactinemia syndromes.
Adv. in intern. med. 26: 37 - 65 (1980)

(75) MURRU, S., ROMAGNINO, S., GENAZZANI, A. R., FIORETTI, P.: Plasma steroid levels in hyperprolactinemia amenorrhoea.
Acta Endocrinol. (Suppl.) 212: 144 (1977)

(76) MUSCH, K., WOLF, A. S., LEHMANN, W. D., LAURITZEN, C.: Adrenal steroids in secondary amenorrhoea and pregnancy independent of chronically elevated prolactin. In: Adrenal Androgens, edited by: Genazzani, A. R., Thijssen, I. H. H., Siiteri, P. K. Raven Press New York 1980

(77) NEALE, Ch., KREBS, D., BETTENDORF, G.: Behandlung der Akne, des Hirsutismus und der Alopezie mit Cyproteronacetat und Äthinyl-Östradiol. Acta Endocrinol. (Suppl.) 152: 13 (1971)

(78) NEGRI, M., POZZILLI, P., POZZI, V., ARAGONA, C.: Correlation between serum prolactin levels and testosterone dynamic findings in selected hirsute females. Patologia e clinica ostetrica e ginecologica: 267 - 270 (1977)

(79) NICOLETTI, I., FILIPPONI, P., FEDELI, L., AMBROSI, F., GREGORINI, G., SANTEUSIANO, F.: Testosterone-induced hyperpro-hypothalamo-pituitary regulation. Acta Endocrinol. 105: 167 - 172 (1984)

(80) ODELL, W., PARKER; L.: Control of adrenal androgen secretion. In: Adrenal Androgens, edited by: Genazzani, A. R., Thijssen, I. H. H., Siiteri, P. K. Raven Press New York (1980)

(81) PANSINI, F., BIANCHI, A., ZITO, V., MOLLICA, G., CAVALLINI, A. R., CANDINI, G. C., BAGNI, B., BERGAMINI, C., BASSI, P.: Blood prolactin levels: Influence of age, menstrual cyle and oral contraceptives. Contraception 28: 201 - 207 (1983)

(82) PARKER, L. N., CHANG, S., ODELL, W. D.: Adrenal androgens in patients with chronic marked elevation of prolactin. Clin. Endocrinol. 8: 1 - 5 (1978)

(83) POSNER, B., KELLY, P., SHIU, R., FRIESEN, H.: Studies of insulin, growth hormone and prolactin binding: Tissue distribution, species variation and characterization.
Endocrinology 95: 521 - 531 (1974)

(84) RAGUCCI, N., DE LUCA, P., IZZo, A., AMATO, G.: Transitory functional hyperprolactinemia in 2 patients with a virilizing adrenal neoplasm.
Arch. Ostet. Ginecol.: 215 - 224 (1982)

(85) REYNICK, J. V., WENHOF, M., AUBERT, J. M., STANGEL, J. J.: Inevidence of hyerprolactinemia during oral contraceptive therapie.
Obstet. Gynecol. 55: 8 - 11 (1980)

(86) RICHTER, H.-J.: Radioimmunologische Bestimmungen von Testosteron und 5 Dehydrotestosteron im Plasma bei Frauen mit Hirsutismus.
Med. Dissertation Tübingen (1981)

(87) ROBYN, C., and VEKEMANS, M.:
In: Van Keep, P. A. and Lauritzen, C. (eds.)
Estrogens in the postmenopause Karger Basel 1975

(88) ROSENFIELD, R. L., EHRLICH, E. N., CLEARY, R. E.: Adrenal and ovarian contributions to the elevated free plasma androgen levels in hirsute women.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 34: 92 - 98

(89) RUBIN, R. T., POLAND, R. E., TOWER, B. B.: Prolactin-related testosterone secretion in normal adult.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 42: 112 (1976)

(90) SCHMIDT-MATTHIESEN, H.: Gynäkologie und Geburgshilfe Schattauer-Verlag, Stuttgart, New York, 3. Auflage 1976, S. 85

(91) SCHINDLER, A. E.: Androgene der Frau.
Sexualmedizin 5: 783 - 793 (1976)

(92) SCHINDLER, A. E.: Antiandrogene in der Gynäkologie.
Sexualmedizin 5: 360 - 366 (1977)

(93) SCHINDLER, A. E., MANGOLD, K., FRIEDRICH, E., KELLER, E., GÖSER, R.: Therapy of androgenetic symptomatology with cyproterone acetate and ethinyl estradiol.
Archiv. Gynäk. 225: 103 - 107 (1978)

(94) SEPPÄLÄ, M., HIRVONEN, E.: Raised serum prolactin levels associated with hirsutism and amenorrhoea.
British med. J. 18: (1975)

(95) SERIO, M., FORTI, G., GIUSTI, G., BASSI, F., GIANNOTTI, p., CALABRESI, E., MANTERO, F., ARMATO, U., FIORELLI, G., PINCHERA, A.: In vivo and in vitro effects of prolactin on adrenal androgen secretion
In: Adrenal Androgens, edited by: Genazzani, A. R. Thijssen, I. H. H., Siiteri, P. K. Raven Press New York 1980

(96) SHEARMAN, R. P.: Prolonged secondary amenorrhoea after oral contraceptive therapy.
Lancet: 64 - 66 (1971)

(97) SIEGENTHALER, W., WERNING, C.: Nebennierenrinde.
In: Siegenthaler: Lehrbuch Klinsiche Pathophysiologie 2. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart 1973

(98) SINHA, Y. N., SELBY, F. W., LEWIS, U. J., VANDERLAAN, W. P.: A homologous radioimmunoassay for human prolactin.
J. Clin. Endocrin. Metab. 36: 509 (1973)

(99) SMALS, A. G. H., KLOPPENBORG, P. W. C., GOVERDE, H. J. M., BENRADOL, T. J.: The effect of cyprotereone acetate on the pituitary-adrenal axis in hirsute women.
AActa Endocrinol. 87: 352 - 358 (1978)

(100) TAUBERT, H. D.: Übersicht-Hirsutismus. Hochdosierte Anti-Androgentherapie bringt nur "eine gewisse Besserung".
Medical Tribune 46: 18 (1977)

(101) TETER, J., KWIATKOWSKA, Z., KWITATKOWSKA, E.: Plasma dehydro-epiandosterone sulphate and other androgens in normo-and hyperprolactinemic women with polycystic ovary disease.
Endokrynologica Polska 34: (1983)

(102) THORNER, M. O., BESSER, G. M.: Hyperprolactinemia and gonadal function: Results of bromocriptine treatment in: Prol. and Human Reproduction, by Crosignani P. G., and Robyn, C. Academic Press London 1977

(103) VARMA, M. M., HUSEMAN, C. A.: Prolactin and adrenal androgens (letter).
Fertil. steril. 40: 849 81983)

(104) VEKEMANS, M., L'HERMITE, M., et ROBYN, C.: Prolactine et gonadotropines sériques au cours du cycle menstruel normal et sous contraception orale.
J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. 1 (5 Suppl. 2): 354 - 356 (1972)

(105) VEKEMANS, M., ROBYN, C.: The influence of exogenous estrogen on the circadiane periodicty of circulating prolactin in women.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 40: 886 (1975)

(106) VERMEULEN, A. and ANDO, S.: Prolactin and adrenal androgen secretion.
Clinical Endocrinol. 8: 295 - 303 (1978)

(107) VERMEULEN, A., SUY, E., RUBENS, R.: Effect of prolactin on plasma DHEA(S) levels.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 44: 1222 (1977)

(108) WAYJEN, VAN, R. G. A., ENDE VAN DEN, A.: Clinical pharmacological investigation of cyproterone acetate.
Gynecol. Invest. 2: 282 - 289 (1971 - 72)

(109) WU, C. H.: Plasma androgens, progestins and prolactin in hirsutism.
Europ. j. Obstet. Gynecol. reprod. Biol. 13: 377 - 387 (1982)

(110) YEN, S. S. C., EHARA, Y., SILER, T. M.: Augmentation of prolactin secretion by estrogen in hypogonadel women.
J. of Clin. Invest. 53: 652 - 655 (1974)

(111) YLIKORKALA, o., KAUPPILA, A., VIINIKKA, L.: Intraamniotic or intravenous injection of DHEAS in midgestation: Effect on prolactin level in maternal serum and amniotic fluid.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 49: 452 (1979)

(112) YLÖSTALO, P., LAAKSO, L., VIINIKKA, L., YLIKORKALA, O., VIHKO, R.: Cyproterone acetate in the treatment of hirsutism.
Acta Obstet. Gynecol. Skand. 60: 399 - 401 (1981)

(113) ZAUN, H.: Beobachtungen zur Wirkung von Cyproteronacetat auf das Haarwachstum.
Acta Endocrinol. (Suppl.) 152: 17 (1971)

(114) ZIELSKE, F., DEREYKLUFT, R., MAGNUS, U., HAMMERSTEIN, J.: Reversed sequential therapy of hirsutism using cyproterone acetate.
Acta Endocrinol. (Suppl.) 152: 15 (1971)

(115) ZIELSKE, F., LEO-ROSSBERG, J., DREYKLUFT, R., RÖMMLER, A., HAMMERSTEIN, J.: Treatment of hirustism and other signs of virilism with a reversed sequential administration of cyproterone acetate and ethinyl estradiol. Clinical and endocrinological aspects.
Acta Endocrinol. (Suppl.) 155: 172 (1971)

LEBENSLAUF

Name : Silvia Oberhauser,geb.Werfl

Geburtsdatum u. -ort : 1.Marz 1961 in Schwäbisch Hall

Eltern : Karl Oswald Werfl,Konrektor
Lore Werfl,geb.Leib,Hausfrau

Familienstand : verheiratet mit Hansjörg Oberhauser,Studienrat

Schulausbildung : 1966-1970 Grundschulbesuch in Hengstfeld, Kreis Crailsheim und in Gailenkirchen, Kreis Schwäbisch Hall.
1970-1979 Gymnasium im Schulzentrum West in Schwäbisch Hall,dort im Mai 1979 Abitur.

Hochschulausbildung: Wintersemester 1979 Beginn eines Psychologiestudiums,Universität Tübingen.
Sommersemester 1980 Wechsel zum Medizinstudium an die Universität Würzburg,dort im März 1982 Ärztliche Vorprüfung.
Sommersemester 1982 Wechsel an die Universität Tübingen,dort im März 1983 1.Teil des Staatsexamens.Im März1985 2.Teil des Staatsexamens.
Praktisches Jahr am Kreiskrankenhaus Reutlingen.
3. Teil des Staatsexamens am 28.4.1986.
(=Datum der mündlichen Prüfung)

D A N K S A G U N G

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof.Dr.A.E.SCHINDLER für die freundliche Überlassung des Themas,sowie für die Betreuung während der gesamten Arbeit danken.

Desweiteren gilt mein Dank:

Herrn Dr.ZWIRNER,wie auch seinen Mitarbeitern im Endokrinologischen Labor der Frauenklinik,für die stets bereitwillige Hilfe in allen praktischen Dingen.

Frau PIETSCH-BREITFELD aus der Abteilung für Medizinische Dokumentation und Datenverarbeitung, die mir bei der statistischen Auswertung der Daten behilflich war.